TRATAT DE NEUROLOGIE

SUB REDACȚIA
C. ARSENI

V

EDITURA MEDICALĂ

TRATAT
DE
NEUROLOGIE

(5 volume)

sub redacția
prof. dr. Const. Arseni

- Vol. I. SEMIOLOGIE — EXAMENE PARACLINICE
- Vol. II. SINDROAMELE NEUROLOGICE
- Vol. III. BOLILE NEUROLOGICE
- Vol. IV. PROCESELE EXPANSIVE INTRACRANIENE. TRAUMATISMELE CRANIO-CEREBRALE
- Vol. V. DUREREA. BOLI MUSCULARE. REANIMARE-RECUPERARE

TRATAT DE NEUROLOGIE

sub redacţia

Prof. dr. doc. C. ARSENI

Membru corespondent al Academiei R.S.R.

vol. V

Durerile cranio-faciale
Patologia neuro-musculară
Tratament
Terapia intensivă
Recuperare

Peste timp, aceste
cuvinte știrbe amintiți
că, totuși ai avut
un tată
15.05.1991

EDITURA MEDICALĂ – Bucureşti, 1979

HANDBOOK OF NEUROLOGY

EDITED BY

C. ARSENI

V

Craniofacial pains
Neuromuscular pathology
Treatment
Intensive therapy
Rehabilitation

EDITURA MEDICALĂ

AUTORI

- **DAN ALEXIANU** — Medic primar A.T.I., clinica de Neurochirurgie, spitalul „Gh. Marinescu" București
- **CONSTANTIN ARSENI** — Profesor de neurochirurgie, clinica de neurochirurgie, I.M.F., Spitalul „Gh. Marinescu", București
- **ALEXANDRU CONSTANTINOVICI** — Conferențiar de neurochirurgie, clinica de Neurochirurgie, I.M.F. spitalul „Gh. Marinescu"—București
- **AURELIA GONȚEA** — Medic primar A.T.I., clinica de Neurochirurgie, spitalul „Gh. Marinescu", București.
- **MIRCEA IACOB** — Medic primar neurochirurg, secția de Neurochirurgie, spitalul „Militar Central", București
- **ROMEO MATEESCU** — Medic principal de laborator, clinica de Neurochirurgie, spitalul „Gh. Marinescu" — București
- **ION OPRESCU** — Medic primar neurochirurg, clinica de Neurochirurgie, Spitalul „Gh. Marinescu" — București
- **GH. PANOZA** — Medic primar neurochirurg, clinica de Neurochirurgie, spitalul „Gh. Marinescu" — București
- **ION PASCU** — Conferențiar de neurologie, clinica Neurologică, I.M.F. Tg. Mureș
- **LIVIU POPOVICIU** — Profesor de neurologie, clinica Neurologică, I.M.F., Tg. Mureș
- **RADU HORIA** — Medic primar neurolog, spitalul de „Boli neuromusculare"—Vîlcele
- **NICOLAE SIMIONESCU** — Medic primar radiolog, șef de secție radiologie, spitalul „Gh. Marinescu" — București
- **MIHAI STANCIU** — Medic primar neurochirurg, clinica de Neurochirurgie, spitalul „Gh. Marinescu" — București
- **ION TUDOR** — medic primar neurolog, spitalul „Gh. Marinescu", București

PREFAȚĂ

Vom încerca a face cîteva comentarii cu privire la conținutul acestui volum.

Primul capitol tratează durerile cranio-faciale, problemă dezbătută în trecut, actuală și adresabilă tuturor medicilor specialiști sau nu. Orice medic, de orice specialitate ar fi, întîlnește zilnic pacienți ce aparțin acestui domeniu. Problema este tratată clinic, etiologic și patogenic, după care este indicat tratamentul după stadiul bolii, etiologic și simptomatic.

Problema afecțiunilor musculare este interesantă și bine de a fi cunoscută, mai ales pentru că este tratată de cel mai indicat specialist în acest domeniu

Un capitol mare, interesant și cu date actuale este „Tratamentul" scris de un colectiv select și bine documentat la zi. Capitolul este necesar pentru ca atunci cînd orice medic întîlnește un caz neurologic să meargă direct la tratament și să vadă ce medicamente sînt indicate în raport cu stadiul clinic. Este just că tratamentul este indicat la fiecare boală în parte, dar un capitol separat, concis, chiar dacă unele date se repetă, a fost util.

Afară de tratamentul conservator din afecțiunile sistemului nervos am socotit că este indicat a se face tratamentul chirurgical al focarelor cerebrale epileptogene, tratamentul stereotaxic al exoftalmiilor maligne, a corio-retinitei diabetice, a psihochirurgiei, a durerii „intratabile", a maladiei Cushing și mai ales a dischineziilor. În toate aceste capitole se menționează indicațiile, contra-indicațiile și rezultatele. Nu s-a insistat asupra tehnicilor chirurgicale căci nu este locul aici.

Capitolele „Tratamentul radioterapic în bolile sistemului nervos" și „Tratamentul cu izotopi și chimioterapie din tumorile cerebrale" sînt binevenite, ele arată indicațiile și rezultatele din stadiul actual al cunoștințelor.

Capitolul de reanimare în afecțiunile sistemului nervos este tratat în general, detaliile ar fi ocupat un spațiu mare și nu ar fi cazul, deoarece a apărut recent o carte de reanimare în afecțiunile neurologice sub redacția subsemnatului.

Am socotit interesant ca să indicăm în cazurile grave principiile de tratament și indicațiile antibioticelor, dozele și incompatibilitatea dintre ele.

În fine, avem un capitol cu noțiuni generale despre recuperarea în afecțiunile sistemului nervos, indicațiile, contraindicațiile și rezultatele, capitol ce poate interesa pe orice medic, fiindcă orice medic vede frecvent aceste paralizii, consecințele diferitelor boli nervoase.

Socotim că acest volum este util pentru toți medicii indiferent de specialitatea pe care o au, deoarece se vor orienta destul de ușor spre a ști ce pot face în asemenea cazuri și care sînt rezultatele.

O recomandăm cu căldură de a fi citită, iar timpul răpit de lectura cărții nu va fi regretat.

Prof. dr. doc. C. ARSENI

CUPRINS

Pag.

PREFAŢĂ — C. ARSENI 5

I — **DURERILE CRANIO-FACIALE** — C. ARSENI şi I. OPRESCU 9
II — **PATOLOGIA NEURO-MUSCULARĂ** — HORIA RADU 76
III — **PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN NEUROLOGIE** — LIVIU POPOVICIU şi I. PASCU 253
IV — **RADIOTERAPIA EXTERNĂ ÎN AFECŢIUNILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL** — N. SIMIONESCU 581
V — **TRATAMENTUL CHIRURGICAL STEREOTAXIC AL BOLNAVILOR DE PARKINSONISM** — MIRCEA IACOB 584
VI — **TRATAMENTUL STEREOTAXIC AL DISCHINEZIILOR** — MIRCEA IACOB 603
VII — **TRATAMENTUL TORTICOLISULUI SPASMODIC** — C. ARSENI 610
VIII — **TRATAMENTUL ADENOAMELOR HIPOFIZARE PRIN IMPLANTAREA DE IZOTOPI RADIOACTIVI PE CALE STEREOTAXICĂ** — MIRCEA IACOB 612
IX — **HIPOFIZECTOMIA TOTALĂ ÎN CANCERELE DE SÎN CU METASTAZE OSTEOLITICE** — MIRCEA IACOB 624
X — **FRENĂRILE HIPOFIZEI ANTERIOARE PE CALE STEREOTAXICĂ ÎN RETINOPATIILE DIABETICE** — MIRCEA IACOB 631
XI — **FRENAREA HIPOFIZARĂ STEREOTAXICĂ ÎN EXOFTALMIA EDEMATOASĂ MALIGNĂ** — MIRCEA IACOB 640
XII — **FRENAREA HIPOFIZARĂ STEREOTAXICĂ ÎN MALADIA CUSHING** — MIRCEA IACOB 642
XIII — **PSIHOCHIRURGIA ÎN CONDIŢII STEREOTAXICE** — MIRCEA IACOB 645
XIV — **CHIMIOTERAPIA TUMORILOR CEREBRALE** — AL. CONSTANTINOVICI 650
XV — **TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL LEZIUNILOR CEREBRALE EPILEPTOGENE** — C. ARSENI şi AURELIA GONŢEA 661
XVI — **PROBLEME DE TERAPIE INTENSIVĂ ÎN BOLILE NEUROLOGICE** — DAN ALEXIANU 676
XVII — **UTILIZAREA ANTIBIOTICELOR ÎN TERAPIA INTENSIVĂ** — ROMEO MATEESCU 699
XVIII — **RECUPERAREA MEDICALĂ A BOLNAVILOR CU AFECŢIUNI NEUROLOGICE** — C. ARSENI, I. OPRESCU, G. PANOZA, M. STANCIU şi I. TUDOR 705
INDEX DE NUME 795

CONTENTS

Page

Preface — C. ARSENI . . . 5

I — **CRANIO-FACIAL PAINS** — C. ARSENI and I. OPRESCU . . . 9

II — **NEURO-MUSCULAR PATHOLOGY** — HORIA RADU . . . 76

III — **THERAPEUTICAL PRINCIPLES IN NEUROLOGY** — LIVIU POPOVICIU and I. PASCU . . . 253

IV — **EXTERNAL RADIOTHERAPY IN DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM** — N. SIMIONESCU . . . 581

V — **STEREOTAXIC SURGICAL TREATMENT OF PARKINSONISM** — MIRCEA IACOB . . . 584

VI — **STEREOTAXIC TREATMENT OF DYSKINESIAS** — MIRCEA IACOB 603

VII — **THE TREATMENT OF SPASMODIC TORTICOLIS** — C. ARSENI 610

VIII — **TREATMENT OF HYPOPHYSEAL ADENOMAS BY STEREOTAXIC IMPLANTATION OF RADIOACTIVE ISOTOPES** — MIRCEA IACOB 612

IX — **TOTAL HYPOPHYSECTOMY IN CANCER OF THE BREAST WITH OSTEOLYTIC METASTASES** — MIRCEA IACOB . . . 624

X — **DAMPING OF THE ANTERIOR HYPOPHYSIS BY STEREOTAXIC ROUTE IN DIABETICRETINOPATHY** — MIRCEA IACOB . . . 631

XI — **STEREOTAXIC DAMPING OF THE HYPOPHYSIS IN CUSHING'S DISEASE** — MIRCEA IACOB . . . 640

XII — **STEREOTAXIC APPROACH OF THE HYPOPHYSIS IN MALIGNANT OEDEMATOSE EXOPHTALMOS** — MIRCEA IACOB. . . . 642

XIII — **PSYCHOSURGERY IN STEREOTAXIC CONDITIONS** — MIRCEA IACOB 645

XIV — **CHEMOTHERAPY OF CEREBRAL TUMORS** — AL. CONSTANTINOVICI 650

XV — **SURGICAL TREATMENT OF EPILEPTIC CEREBRAL LESIONS** — C. ARSENI and AURELIA GONȚEA . . . 661

XVI — **PROBLEMS OF INTENSIVE THERAPY IN NEUROLOGICAL DISEASES** — DAN ALEXIANU . . . 676

XVII — **THE UTILIZATION OF ANTIBIOTICS IN INTENSIVE THERAPY** — ROMEO MATEESCU . . . 699

XVIII — **REHABILITATION IN NEUROLOGICAL DISEASES** — C. ARSENI, I. OPRESCU, G. PANOZA, M. STANCIU and I. TUDOR . . . 705

INDEX OF AUTHORS . . . 795

I

DURERILE CRANIO-FACIALE

C. ARSENI şi I. OPRESCU

Cefalalgiile şi durerile faciale au aparent puţine motive de a fi reunite într-un acelaşi capitol. Faptul că ambele implică structurile capului şi au o adresabilitate neurologică şi neurochirurgicală ar fi un prim motiv. O a doua motivare ar consta în faptul că medierea durerilor atît din structurile faciale, cît şi din cele cefalice se efectuează practic pe aceleaşi căi, care sînt în principal cele trigeminale la care se asociază cele ale nervilor gloso-faringean şi vag, precum şi rădăcinile posterioare C_1 şi C_2.

În afară de aceste fapte care le apropie, cefalalgiile şi durerile faciale se deosebesc din multe şi importante puncte de vedere.

Din punct de vedere semiologic, marea majoritate a durerilor faciale au un caracter nevralgic care nu se regăseşte în grupul cefalalgiilor.

Caracterul familial şi ereditar este frecvent în grupul cefalalgiilor, dar este inexistent sau problematic în unele dintre durerile faciale.

Din punct de vedere fizio-patologic, cefalalgiile au predominent un mecanism vascular, în timp ce durerile faciale sînt induse de mecanisme neurogene complexe.

Din punct de vedere terapeutic, în durerile faciale rezolvarea impune recurgerea la tratament chirurgical în majoritatea cazurilor. În grupul cefalalgiilor, majoritatea se pot rezolva nechirurgical şi numai cele simptomatice de procese expansive intracraniene au rezolvare chirurgicală.

În sfîrşit, multe entităţi din grupul cefalalgiilor au o participare individuală de ordin afectiv-emoţional, de mediu cultural, social şi familiar echilibrat sau conflictual, elemente care nu se regăsesc decît în mod excepţional sau numai ipotetic în grupul nevralgiilor faciale.

Pentru aceste motive, cît şi în scop de sistematizare didactică, acest capitol cuprinde o primă parte în care sînt expuse cefalalgiile, şi o a doua parte care cuprinde durerile faciale.

CEFALALGIILE

Cefalalgia este, fără îndoială, cea mai frecventă şi una dintre cele mai discomfortante suferinţe umane. Este deci motivul cel mai obişnuit pentru care bolnavul cere ajutor medical. Este tot atît de adevărat că, în cele mai multe cazuri, medicul este confruntat cu probleme foarte dificile mai ales în cazurile în care durerea de cap este unica suferință sau simptomul dominant. În aceste cazuri, este necesară o foarte bună cunoaștere a semiologiei cefalalgiilor, un deosebit efort de discernămînt diagnostic, o competentă alegere a metodelor de investigație și mai ales o mare tenacitate terapeutică.

Marea varietate de circumstanțe clinice în care cefaleea este simptomul unic sau cel dominant face indispensabilă o bună orientare în multitudinea de mecanisme posibile. De aceea, o clasificare a cefalalgiilor după criterii semiologice și etio-patogenice este necesară.

CLASIFICAREA CEFALALGIILOR

O clasificare a cefalalgiilor *pe baze clinice* a fost propusă de McNaughton (1963). Termenii acestei clasificări sînt următorii :

1. *Cefalalgii acute* care pot fi localizate sau generalizate.
   a) Localizate : — fronto-temporal evocînd o sinuzită frontală acută, herpes trigeminal iar la bătrîni insuficiență cerebro-vasculară ;
   — occipital, ca durere reflectată a unei leziuni occipito-cervicale.
   b) Generalizate, ca manifestare a unor procese expansive intracraniene : tumori, hematoame, hemoragii.
2. *Cefalalgii recurențiale acute* care sugerează :
   — migrenă, diagnostic care necesită prudență în special la bătrîni
   — malformații vasculare cerebrale
   — hipertensiune arterială paroxistică
   — hipertensiune intracraniană paroxistică
3. *Cefalalgii subacute sau cronice* care pot fi :
   — progresive, sugerînd procese expansive intracraniene (tumori, hematoame etc.)
   — exacerbate de mișcări ale capului, sugerează leziuni în fosa cerebrală posterioară
   — cronice occipitale sugerînd malformații ale joncțiunii occipito-cervicale.

O clasificare a cefalalgiilor *pe baze patogenice* a fost realizată în 1962 de către Comitetul ad-hoc pentru clasificarea cefalalgiilor sub egida Institutului Național de Boli Neurologice și Orbire din S.U.A. Termenii acestei clasificări sînt următorii :

1. *Cefalalgii vasculare de tip migrenos*, cu următoarele tipuri :
   — Migrena clasică
   — Migrena comună, cu atipii față de forma clasică
   — Migrena „în ciorchine“ cu salve repetitive
   — Migrena oftalmoplegică și migrena hemiplegică
   — Migrena jumătății inferioare a feței.
2. *Cefalalgii de contracție musculară* care sînt consecutive mai ales condițiilor de viață. Sînt cefalalgiile „de tensiune“, „psihogenice“.

3. *Cefalalgii combinate* : vasculare (de tip migrenos) și de contracție musculară.
4. *Cefalalgii de reacție vasomotorie nazală*, datorite inflamațiilor sau malformațiilor nazale, fără caracter alergic.
5. *Cefalalgii desiluzionale și hipocondriace*, sînt exclusiv psihogene și foarte frecvente.
6. *Cefalalgii vasculare nemigrenoase*, determinate de vasodilatație dar fără caracter recurențial. Din acest grup fac parte :
   - — Cefalalgiile din afecțiuni sistemice
   - — Cefalalgiile din stări hipoxice, intoxicații, insuficiențe circulatorii cerebrale, post-traumatice și post-convulsive, hipoglicemice sau de hipertensiune arterială paroxistică.
7. *Cefalalgii de tracțiune* asupra vaselor intracraniene de către :
   - — Tumori intracraniene de diferite tipuri
   - — Hematoame intracraniene
   - — Edem cerebral și pseudotumori cerebrale
   - — Cefalalgiile după puncție lombară.
8. *Cefalalgii prin procese inflamatorii* intra- sau extracraniene sau prin hemoragii leptomeningee sau postpneumografie.
9. *Cefalalgii prin noxe nazale și sinusale* : traumatisme, tumori, inflamații, factori alergici.
10. *Cefalalgii prin noxe oculare* : traumatisme, tumori, inflamații, hipertensiune intraoculară, hipercontracție a musculaturii.
11. *Cefalalgii prin noxe otice* : traumatisme, tumori, inflamații.
12. *Cefalalgii prin noxe dentare* : traumatisme, tumori, inflamații.
13. *Cefalalgii prin neuritide craniene.*
14. *Cefalalgii ale altor structuri cranio-cervicale* : periostice, articulare, ligamentare, musculare, radiculare.
15. *Cefalalgii prin nevralgii de nervi cranieni*, în special V și IX.
16. *Cefalalgii post-traumatice* care au mecanisme multiple.

Tunis și Wolff în 1952 au propus o clasificare a cefalalgiilor bazată pe mecanismele posibile și cunoscute, corelate cu aspectele clinice. Clasificarea are valoare practică și ca model de studiu și de aceea o reproducem în *Tabelul 1*.

Din experiența noastră, o clasificare a cefalalgiilor trebuie să țină seama atît de criterii clinice, cît și etio-patogenice. În funcție de acestea, clasificarea propusă de noi este următoarea :

1. CLASIFICAREA CEFALALGIILOR DUPĂ CRITERIUL CLINIC

Cefalalgii	Paroxistice	Periodice —	Prototip :	Migrena
		În crize —	Prototip :	Hemoragia leptomeningee. Hematom intracerebral.
	Continue	Continue —	Prototip :	Hemoragii cerebrale cu exacerbări
		Progresive —	Prototip :	Hipertensiunea intracraniană
		Constante —	Prototip :	Nevroza astenică
		Regresive —	Prototip :	Post-contuzională.

TABELUL I

CLASIFICAREA CEFALALGIILOR DUPĂ TUNIS ŞI WOLFF

1. Cefalalgii de origină exocraniană

1. Prin dilatație și distensie arterială	A. Cefalalgia vasculară cuprinzînd migrena, hipertensiunea arterială. B. Stări febrile
2. Prin contracția musculară cu participarea vaso-constricției arteriale	A. Cefalalgia recurențială zilnică. B. Cefaleea occipitală secundară unor afecțiuni oculare, sinusale, dentare, craniene, cervicale. C. Cefalalgia recurențială posttraumatică.
3. Mixte	Categoriile I A și 2 A
4. Prin edem neinfecțios de mucoasă bazală și paranazală	A. Cefalalgia zigomatică nazală, frontală sau în vertex. B. Cefalalgii ca cele din 2 B dar fără contracție musculară.
5. Prin hipertensiune intraoculară : contracția musculaturii oculare și a irisului inflamat	Cefalalgia orbitofrontală din glaucom, hipermetropie, miopie, irită.
6. Prin inflamații de perete vascular	Arterita craniană, în special cea temporală.
7. Prin traumatisme cu spasm sau contracție musculară	A. Traumatisme ale capului cu sau fără hematom epicranian B. Rupturi musculare

2. Cefalalgii de origină endocraniană

1. Prin tracțiune-deplasare a structurilor endocraniene algo-sensibile	A. Procese expansive intracraniene (tumori, hematoame) B. Cefalalgia de zdruncinătură
2. Prin dilatație-distensie a structurilor endocraniene algosensibile	A. Cefalalgiile din stări febrile. B. Cefalalgiile după administrarea de vasodilatatoare. C. Cefalalgiile postcritice. D. Cefalalgiile din unele migrene și din hipertensiune. E. Cefalalgii din stări hipoxice.
3. Prin tracțiune-dilatație arterială, venoasă	A. Cefalalgia după rahipunctură. B. Cefalalgia după pneumografie. C. Cefalalgia după drenaj liber LCS
4. Prin procese inflamatorii ale vaselor sau meningelor	A. Cefalalgia din meningite. B. Cefalalgia din hemoragiile arahnoidiene. C. Cefalalgia prin complicații după puncție lombară sau P.E.G. D. Cefalalgia după unele forme de arterite cerebrale.

2. CLASIFICAREA CEFALALGIILOR DUPĂ CRITERIUL ETIOPATOGENIC

Factorul etiologic	Tipul lezional	Mecanism patogenic
Familial-congenital generînd perturbări dinamice vasculare	—	Dilatație-Distensie arterială generînd cefalalgie de tip migrenos
Malformații vasculare cerebrale	Anevrisme Angioame	Distensie vasculară în faza prehemoragică Edem în faza hemoragică
Procese inflamatorii sau degenerative cerebro-vasculare	Arterite, flebite, Encefalite Ateroscleroză	Distensie vasculară: arterita temporală Edem cerebral
Procese expansive intracraniene	Tumori, abcese, hematoame etc.	Tracțiune-deplasare a structurilor algosensibile endocraniene
Contracție musculară Factori desiluzionali Noxe faciale	—	Vasoconstricție
Perturbări de dinamică LCR Blocaj lichidian Drenaj lichidian	Tumori, obstrucții apeductale	Tracțiune-distensie a structurilor algosensibile
Stări febrile, hipoxice	Edem cerebral	Dilatație-distensie
Stări postcritice (epi) Metode de investigație Pneumoencefalografie Angiografie	Edem cerebral	Dilatație-distensie Tracțiune-dilatație vasculară Spasm sau dilatație vasculară

Date de fiziopatologie. Ca orice senzație dureroasă, cefalalgia este o reacție senzitivă subsecventă unei modificări tisulare suficient de rapidă și de amplă pentru a depăși pragul la durere. Marea varietate a tipurilor de cefalalgie se explică în parte prin *diversitatea modificărilor tisulare* și a mecanismelor fiziopatologice. Intervin însă cu o mare pondere *factori individuali de conștiință*: reacția afectiv-emoțională la durere, gradul de inteligență și de cultură, factorii de mediu familiar, social și profesional echilibrat sau conflictual. De aceea, aceiași atenție trebuie acordată atît simptomului durere, cît și individualității și personalității bolnavului.

Structurile anatomice sensitiv-dureroase ale capului, deci cele care pot induce cefalalgii ca reacții la stimuli noxici au fost minuțios analizate și studiate și o extensivă analiză a lor a fost efectuată de către Wolff (1963). *Dintre structurile exocraniene*, scalpul este sensibil la orice tip de stimul noxic, dar rezultă o durere locală și nu o reală cefalalgie. Galea este mai

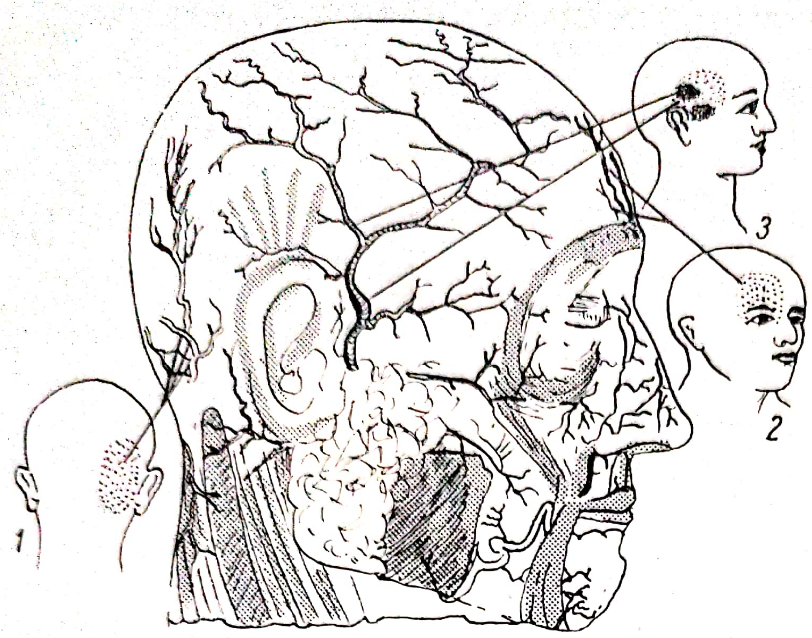


Fig. 1. — Sistemul arterial exocranian și zonele de durere referită.

1. Aria de durere referită a arterelor occipitale. 2. Aria de durere referită a arterelor supraorbitară și frontală. 3. Aria de durere referită a arterei temporale superficiale (după Wolff, 1963).

algosensibilă în ariile de contact vascular dar nici alterări ale ei nu produc cefalalgii. Mușchii adiacenți craniului sînt algosensibili și ei sînt în parte responsabili de o formă particulară de cefalalgie, denumită „de contracție musculară“. Arterele exocraniene (fig. 1) și în special *artera temporală superficială* (ramură a arterei carotide externe), sînt responsabile în parte de cefalalgiile vasculare, în special a celor de tip migrenos. Un rol mai puțin important îl au arterele supraorbitare și frontale (ramuri ale arterei oftalmice provenind din carotida internă) ca și arterele occipitală și postauriculară aparținînd sistemului carotidian extern. Artera temporală superficială este implicată nu numai în patogenia cefalalgiilor de tip migrenos dar și în cefalalgia din

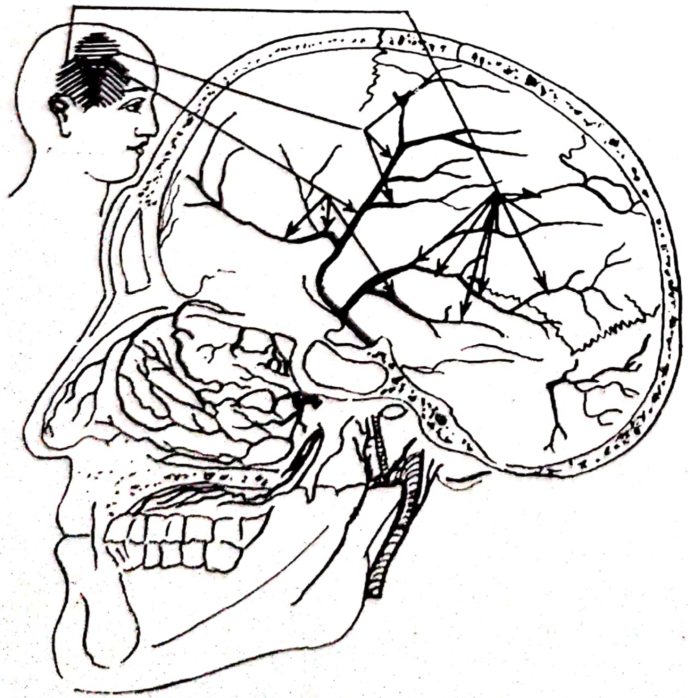


Fig. 2. — Artera meningee mijlocie și zonele de durere referită (după Wolff, 1963).

arterita temporală, care este o boală de sine stătătoare. *Craniul* nu este algosensibil la nici un fel de stimul și în nici una dintre componentele sale anatomice (osoase, vasculare). Dintre *structurile endocraniene* numai creierul însuși nu este algosensibil. *Dura-mater* este numai în mică parte algosensibilă, în special segmentul adiacent etajului anterior al bazei craniului, localizarea durerii reflectate fiind în regiunea orbito-oculară ipsilaterală. Segmentul dural adiacent planșeului fosei cerebrale posterioare este mai puțin algosensibil și durerea reflectată este localizată occipito-retroauricular. Din dura-mater convexitală sînt algosensibile numai zonele adiacente arterei meningee mijlocii și unele mici arii adiacente sinusului sagital. Durerea reflectată este parietală ipsilaterală. *Arterele durei-mater* sînt algosensibile și au un rol major în patogenia cefalalgiilor vasculare. *Artera meningee mijlocie* (fig. 2) irigă cea mai mare parte a durei-mater convexitale, este algosensibilă la stimulare pe întreg traiectul său și al ramurilor colaterale iar durerea referită este resimțită profund în regiunea temporo-parietală. Arterele meningee anterioare irigă dura corespunzătoare lobilor frontali și etajului anterior al bazei craniului, sînt algosensibile numai în segmentele proximale și durerea reflectată se proiectează fronto-orbitar ipsilateral. Arterele meningee posterioare irigă dura-mater din fosa cerebrală posterioară, sînt mai puțin algosensibile și durerea reflectată este resimțită occipital ipsilateral. *Sinusurile durale și venele lor tributare* sînt algosensibile în special la manevrele de tracțiune și de dislocare. Sinusul sagital superior este algosensibil aproape pe toată întinderea sa, în special la stimuli de tracțiune-distensie în segmentele sale mai anterioare. Durerea reflectată este în regiunea frontală și oculo-orbitară ipsilaterală. Venele tributare sinusului sînt algosensibile *numai* la tracțiune-distensie și aceasta în tot lungul joncțiunii lor cu sinusul. Durerea reflectată de la nivelul venelor tributare are aceeași localizare cu cea de proveniență sinusală. Cînd clinic se realizează distensie a sinusului sagital și a venelor tributare în cazuri de tromboze de diferite cauze, durerea fronto-orbitară este unul dintre simptome. Sinusul transvers și zona torculară sînt de asemenea algosensibile dar durerea reflectată este fie fronto-oculară fie retroauriculară, după cum stimulii au fost aplicați supratentorial și respectiv subtentorial. Stimularea sinusului occipital reflectă durere în regiunea retro-auriculară și occipitală. *Arterele cerebrale* sînt algosensibile practic numai în segmentele lor de la baza creierului. Astfel, stimularea noxică a segmentului intracranian al arterei carotide interne reflectă durere retro-oculară și temporală ipsilaterală. Artera cerebrală anterioară este algosensibilă numai în segmentele proximale și durerea reflectată, destul de vagă, este localizată retro- și supraocular. Artera cerebrală medie este algosensibilă de asemenea numai într-un scurt segment proximal și durerea este resimțită retroocular. Arterele vertebrală, cerebeloasă postero-inferioară și artera auditivă internă sînt intens algosensibile, iar durerea reflectată este occipito-retroauriculară. În general, durerile provocate de distensie-tracțiune pe arterele de la baza creierului sînt asociate cu grețuri.

Medierea durerilor din aceste structuri algosensibile endocraniene se face în principal pe căile trigeminale, cu participare în mai mică măsură a căilor vagale, gloso-faringiene și al rădăcinilor posterioare C_2.

Mecanismele fiziopatologice prin care structurile sensitiv-dureroase endocraniene și exocraniene descrise mai sus produc variate tipuri de cefalalgii sînt multiple, complexe şi numai în parte bine cunoscute. Cele mai importante par să fie următoarele :

1. *Dilataţia/constricţia şi distensia arterială* produc „cefalalgiile vasculare", al căror prototip îl reprezintă *migrena* cu variatele ei forme clinice. În aceasta sînt implicate în special arterele meningee mijlocii, arterele de la baza creierului, artera temporală superficială, dar de fapt întregul pat vascular cerebral este participant, modificîndu-se astfel fluxul sanguin cerebral. Astfel, în migrenă s-a putut demonstra că în faza prodromală, precefalalgică, există o vasoconstricţie, iar în perioada cefalalgică o vasodilataţie şi distensie arterială. Vasoconstricţia iniţială a putut fi demonstrată prin înregistrări electrografice la nivelul arterei temporale superficiale (Tunis şi Wolff, 1952), iar pentru arterele retiniene prin kineoftalografie. Vasoconstricţia din faza prodromală a migrenei este confirmată şi de teste farmacologice : substanţele vasodilatatoare, în special nitritul de amil, suprimă rapid fenomenele fazei prodromale. Reducerea fluxului sanguin prin vasoconstricţie a putut fi de asemenea demonstrată prin metode radioizotopice şi cu gaze inerte (Xenon ^{133}). Consecinţa vasoconstricţiei este inducerea de ischemie cerebrală în teritoriile arteriale afectate. Vasodilataţia din perioada cefalalgică a putut fi certificată de acţiunea agenţilor farmacologici cu efect vasoconstrictor. Astfel, tartratul de ergotamină administrat oral sau parenteral reduce sau suprimă cefalalgia în aproximativ 30′, adică timpul echivalent pentru eficienţa sa vasoconstrictoare. Dihidroergotamina (DHE 45), mai selectiv vasoconstrictoare, are efecte mai nete. În scopul de a se elimina posibilitatea de influenţă şi al altor factori decît cel vasoconstrictor, s-a experimentat acţiunea noradrenalinei (arterenol) cu efect pur vasoconstrictor, şi efectele au fost analoage : diminuarea sau suprimarea cefalalgiei, scăderea amplitudinii pulsaţiilor arterei temporale superficiale. Efectul arterenolului este mai prompt şi mai durabil, avînd în unele cazuri şi efecte favorabile asupra fenomenelor afectiv-emoţionale asociate durerii. O acţiune mai complexă are un derivat de acid lisergic — substanţa U.M.L 491 (methysergid maleat, cunoscut sub denumirea comercială de Sansert) care nu este atît un drog vasoconstrictor, ci unul cu acţiune inhibantă sau modelatoare asupra reflexelor vasomotorii centrale, a căror instabilitate este unul dintre cei mai importanţi factori în patogenia cefalalgiei migrenoase. Methysergidul ar avea de asemenea şi o acţiune pe cale periferică, potenţînd activitatea substanţelor vasopresoare naturale. Un alt test în sprijinul mecanismului vasodilatator în patologia cefalalgiei migrenoase este posibilitatea de a se măsura timpul de circulaţie loco-regională în patul vascular al segmentului arterial dilatat, cu ajutorul izotopului Na^{24} cu tehnica de *clearance* tisular. Există şi un argument de natură anatomo-patologică : încă din 1954 Ostfeld şi Wolff au putut demonstra pe fragmente de arteră temporală superficială, rezecată în scop terapeutic în cursul unei perioade cefalalgice, că există atît o vasodilataţie, cît şi un edem adventicial areolar. Mai există şi alte argumente în favoarea factorului de vasodilataţie, dar problema care se pune este dacă cefalalgia vasculară este explicabilă numai prin vasodilataţie. Mai de mult (Ostfeld, 1962) a putut demonstra că vasodilataţia şi distensia arterelor cerebrale obţinută prin căldură, histamină sau prin ionoforeză acetylcolinică *poate să nu inducă cefalalgie*. Vasodilataţia prin ea însăşi nu poate explica o serie de modificări locale tisulare (edemul) precum şi scăderea pragului la durere şi aceasta numai într-un anumit pat vascular. Astfel s-a ajuns la concepţia

și la studiul *substanțelor vasoneuroactive*, apte să explice atît producerea vasodilatației, a scăderii pragului la durere în teritoriul afectat cît și fenomenele locale. Dintre substanțele vasoneuroactive, un rol important îl au Kininele (neurokinina, bradikinina), acetylcholina și „substanța P", care este mai activă decît bradikinina, are un rol important în reflexele axonice care induc vasodilatația antidromică și deci hiperalgezia. Descoperită de Euler și Gaddum în 1931, a fost regăsită de Ostfeld și Wolff (1954) acumulată în țesuturile din jurul patului vascular dilatat.

2. *Tracțiunea și dislocarea* exercitate asupra structurilor algosensibile intracraniene produce cefalalgii de tip continuu sau progresiv. Aceste efecte se exercită fie asupra segmentelor algosensibile ale sinusurilor venoase durale și ale venelor lor aferente, fie asupra segmentelor algo-sensibile ale arterelor cerebrale. Tracțiunea și dislocarea sînt de regulă provocate de procese expansive intracraniene, sînt efecte mecanice și explică cefalalgiile și localizările acestora în cazuri de tumori cerebrale, revărsate sanguine intracraniene, abcese etc.

3. *Inflamația* în sau în jurul structurilor algosensibile extra- sau intracraniene (ca în cazul arteritei temporale, a leptomeningitelor în special bazale sau în cazul meningoencefalitelor) produce cefalalgii localizate sau difuze prin vasodilatația de natură inflamatorie, prin edemul perifocal indus și modificările tisulare adiacente segmentelor algosensibile.

4. *Compresiunea directă* asupra segmentelor intracraniene ale nervilor V, IX, X ca și asupra rădăcinilor cervicale C_1 și C_2 produc cefalalgii reflectate, localizate respectiv hemicranic, retroauricular și occipito-cervical.

CLINICA PRINCIPALELOR TIPURI DE CEFALALGII

1. CEFALALGIILE VASCULARE

Din acest grup fac parte sindroamele migrenoase, cefalalgiile din hipertensiunea arterială, din hemoragiile leptomeningeale, din bolile vasculare oclusive și din fistulele carotidocavernoase.

SINDROAMELE MIGRENOASE

Sindromul migrenos poate fi definit ca o cefalalgie paroxistică periodică, practic constant unilaterală, asociată cu fenomene oculare și cu tulburări vegetative, survenind în adolescență și avînd de regulă un caracter familial. Astfel definită, migrena se diferențiază de alte cefalalgii vasculare sau de alte cauze și mai ales o izolează de sensul eronat al limbajului colocvial care frecvent confundă termenul de migrenă cu orice cefalee intensă de orice natură.

Sindromul migrenos, cu toate că atît de specific prin caracterele sale fundamentale, prezintă totuși o serie de aspecte clinice polimorfe.

Într-o amplă clasificare a cefalalgiilor efectuată în 1962 de către Comitetul ad-hoc instituit de „National Institute of Neurological Diseases and Blindness" din S.U.A. au fost descrise cinci tipuri de sindroame migrenoase care se încadrează în definiție. Acestea sînt următoarele: Migrena clasică; Migrena comună; Migrena „în ciorchine"; Migrena hemiplegică și oftalmoplegică și Migrena jumătății inferioare a feței. Lipsesc însă din această clasificare cîteva alte forme de migrenă, mai rare, dar care se încadrează în parametrii definiției și nu pot fi ignorați din punct de vedere clinic. Aceste forme ar fi următoarele : Migrena vertiginoasă ; Migrena facioplegică ; Migrena disfrenică (cu tulburări psihice) ; Migrena abdominală ; Migrena cerebeloasă și Migrena infantilă.

Migrena clasică reprezintă prototipul sindromului migrenos și se încadrează în toți parametrii definiției. De asemenea, este forma care răspunde cel mai frecvent la terapia specifică.

Criza migrenoasă clasică se dezvoltă în trei stadii care se succed fără tranziție. Durata și intensitatea crizelor variază de la caz la caz dar de regulă își păstrează aceleași caractere la același bolnav. Stadiile crizei migrenoase clasice sînt următoarele :

— *Stadiul prodromal* survine de regulă cu cîteva ore înainte de apariția durerilor. După Graham (1968) inversarea acestei succesiuni ar avea o importanță diagnostică, ea survenind mai ales în cazuri de angioame cerebrale. Fenomenele prodromale dominante sînt de ordin vizual : în cazuri mai fruste există o senzație de încețoșarea vederii, dar de regulă apar fotone în cîmpul vizual, mai rar scotoame, deficite hemianopsice și în mod excepțional amauroze tranzitorii (Bickerstaff, 1961). Din faza prodromală mai pot face parte incidental vertije, parestezii, afazii tranzitorii, scurte alterări ale stării de conștiență. Fenomenele prodromale sînt de regulă aceleași la fiecare criză migrenoasă și numai în mod excepțional se pot repeta în cursul stadiului cefalalgic.

— *Stadiul cefalalgic* survine de regulă fără tranziție. Cefalalgia este aproape constant unilaterală, se declanșează fie abrupt, fie progresiv dar constant cu caracter pulsatil. Localizarea cea mai frecventă este fronto-oculo-orbitară. Frecvent domină durerea oculară sau retrooculară și în aceste cazuri se asociază hiperemie conjunctivală, edem palpebral, hiperlacrimație. Aceste fenomene vasculare scad pragul la durere astfel încît bolnavul are o senzație de hiperestezie oftalmică. Stadiul cefalalgic durează cîteva ore și se atenuează sau dispare dacă bolnavul reușește să adoarmă. Cefalalgia este practic constant însoțită de tulburări vegetative (grețuri, vărsături), mai rar de edem al tegumentelor zonei dureroase și se citează cazuri de apariție a unui real hematom epicranian. În mod excepțional funduscopia poate revela un edem papilar sau o hemoragie retiniană.

Se semnalează rare cazuri în care fenomenele prodromale nu sînt urmate de stadiul cefalalgic și rămîn ca o ,,echivalență" migrenoasă, analoagă celei epileptice. În mod neobișnuit stadiul cefalalgic poate dura mai multe zile, cu aceeași intensitate sau cu amploare variabilă, constituind ,,status hemicranicus".

Stadiul postcefalalgic se caracterizează prin fatigabilitate, tendință la somnolență, uneori dureri reziduale oculare.

Migrena comună, cu toate că păstrează caracterele esențiale ale migrenei, are un profil clinic mai puțin pregnant dar în schimb desabilitează bolnavul atît pe plan profesional, social și deci economic, dar și pe plan individual și familiar. Din aceste motive este denumită și ,,boala cefalalgică".

Stadiul precefalalgic variază mult de la individ la individ și sînt deosebite de cele din migrena clasică. Numai foarte rar survin fenomene vizuale cu caracter vag. Predomină prodroame psihice (instabilitate, stare de depresiune sau de euforie), perturbări vegetative (greață sau apetituri neuzuale, uneori diaree, tendință la căscat etc.). Spre deosebire de migrena clasică, prodromele migrenei comune au o durată mai prelungită și survin mai ales în perioade de relaxare după stări tensionale sau în anumite condiții higrometrice iar la femei frecvent în perioada premenstruală.

Stadiul cefalalgic survine mai ales în timpul somnului sau la trezire. Cefalalgia durează una sau mai multe zile și are localizare preferențială temporală sau occipito-nucală. Durerile sînt agravate de mișcări ale capului, de lumină, uneori de mirosuri sau zgomote banale, și nu au caracterul net pulsatil.

Stadiul postcefalalgic este practic identic cu cel al migrenei clasice.

Ca și în migrena clasică, crizele pot fi zilnice dar pe o durată mai îndelungată, realizînd un „status“ migrenos. Spre deosebire de migrena clasică, poate dura un timp indefinit, uneori toată viața.

Migrena „în ciorchine“ se încadrează mai puțin în grupul migrenelor și mai mult în cel al nevralgiilor faciale sub denumirea de „nevralgie migrenoasă periodică“ (nevralgia Harris). Pentru o încadrare mai curînd în grupul nevralgiilor pledează următoarele caractere : practic nu există stadiile prodromal și postalgic. Survine de regulă între 30 și 65 ani. Caracterul familial este incert.

Durerile au caracter mai mult nevralgic : sînt crize neobișnuit de violente, cu intensitate rapid crescîndă, cu durată mai scurtă (1—2 ore) după care încetează tot atît de abrupt. Frecvența paroxismelor dureroase este de cîteva ori în 24 ore timp de mai multe săptămîni sau luni, astfel încît unii bolnavi se deteriorează psihic sau se lovesc în cap sau se sinucid — așa cum se întîmplă și în unele cazuri de nevralgii de nervi V și IX.

Crizele dureroase sînt îndoielnic influențate de drogurile antimigrenoase.

Migrena oftalmoplegică. Această formă clinică este rară și a suscitat multe controverse, patogenia ei nefiind încă suficient de clară.

Migrena oftalmoplegică poate debuta cu o pareză oculomotorie sau chiar cu oftalmoplegie, dar de regulă există un istoric de migrenă clasică cu mai mulți ani înainte.

Stadiul cefalalgic este superpozabil celui din migrena clasică : durerea este localizată retroocular, are caracter pulsatil și intensitate violentă iar durata este din ce în ce mai lungă. Oftalmoplegia apare aproximativ la 6—12 ore de la debutul durerilor, mai rar la un interval de cîteva zile. Cel mai frecvent (în 90% din cazuri) este implicat nervul motor ocular comun și numai rareori există o oftalmoplegie totală intrinsecă și extrinsecă. În mod excepțional este implicată și ramura oftalmică trigeminală. Durata oftalmoplegiei este de cîteva săptămîni, mai rar de cîteva zile sau de cîteva luni. *Caracterul tranzitoriu* al oftalmoplegiei este regula și numai excepțional, după puseuri succedîndu-se la scurte intervale, oftalmoplegia se poate permanentiza.

Diagnosticul de migrenă oftalmoplegică impune juste cauțiuni. Se poate suspecta o oftalmoplegie migrenoasă *secundară* în cazurile în care oftalmoplegia nu este precedată de un istoric de migrenă clasică, dacă nu există un caracter familial și dacă nu are evoluție remisivă. În aceste cazuri se impune explorarea radiologică și angiografică.

Patogenia migrenei oftalmoplegice a fost și încă este controversată. Actualmente, în special de la studiile lui Walsh și O'Dogerty (1960), se admite că oftalmoplegia ar fi rezultatul unei compresiuni pe nervul oculomotor comun sau și pe nervii IV și VI de către o arteră cu perete edemațiat. Aceasta poate fi carotida internă la nivelul sinusului cavernos, artera vertebrală sau cerebrală posterioară.

Migrena hemiplegică, cu toate că e rară, există cu certitudine și are următoarele caractere. Este o afecțiune *net familială*, hemiplegia apare de regulă după un istoric migrenos clasic (în mod excepțional la un prim puseu cefalalgic), este complet remisivă după un scurt interval (cîteva ore sau zile).

Migrena jumătății inferioare a feței, cu toate că este inclusă în larga clasificare a cefalalgiilor efectuată de către Comitetul ad-hoc, ca fiind o formă de migrenă, ea nu se încadrează în parametrii sindromului migrenos, ci face parte dintre nevralgiile faciale (mai mult sau mai puțin tipice).

Migrena vertiginoasă este uneori dificil de diferențiat de o suferință organică vestibulară, mai ales în formele în care există semne clinice de suferință organică vestibulară. Cu toate acestea, sindromul există ca migrenos deoarece vertijele survin în cursul unei crize migrenoase clasice și după un trecut îndelungat de migrenă clasică. Crizele cefalalgice și vertijele sînt constant însoțite de vărsături. Testele vestibulare sînt de regulă negative. Identificarea sindromului este importantă deoarece tratat ca migrenă se poate ameliora sau vindeca, dar tratat ca o afecțiune vestibulară, nu este influențat.

Migrena facioplegică. În decursul secolului trecut și al celui actual au fost semnalate numai puține cazuri de apariție a unei paralizii faciale în cursul unei crize migrenoase și în majoritatea cazurilor relatate era implicat și un nerv oculomotor. Au fost semnalate însă cazuri de ,,migrenă disociată“ în care o paralizie facială survenea la migrenoși, dar nu în cursul unei crize cefalalgice migrenoase. Nu este cert că sindromul există realmente ca o formă de migrenă nici chiar sub formă de ,,migrenă bazilară“ (Bickerstaff, 1961), ci mai curînd ca o asociere fortuită între o paralizie facială și o criză migrenoasă.

Există însă *sindromul Melkerssen* în care dureri de tip migrenos se asociază cu paralizii faciale periferice recurențiale și reversibile, cu un edem al feței care poate preceda, însoți sau urma paraliziei faciale și de ,,limbă plicaturată“ ca un caracter familial al sindromului.

Migrena disfrenică. Descrisă încă de la sfîrșitul secolului trecut ca ,,Hemicrania dysphrenica“ sau ca ,,migraina psychica“ asocierea de cefalalgii, migrenoase cu perturbări psihice a suscitat un continuu interes. Sindromul este îndoielnic ca fiind de sine stătător deoarece și în migrena clasică pot coexista stări depresive, anxioase, confuzionale, halucinatorii etc. Tulburările psihice pot să preceadă cefalalgia sau să fie concomitente.

Migrena abdominală. Sindromul comportă cefalalgii periodice de tip migrenos asociate cu epigastralgii, vărsături, diaree, hematemeze. Identificarea sindromului este posibilă prin periodicitatea fenomenelor și prin certitudinea că perturbările digestive nu au un suport lezional.

Migrena cerebeloasă a fost descrisă ca atare, dar pare să fie aceeași entitate cu migrena vertiginoasă în cadrul a ceea ce Bickerstaff (1964) a pledat a fi de fapt ,,migrena bazilară“.

Migrena infantilă. După Bille (1968), 1,4% dintre copiii la vîrsta de 7 ani au avut crize migrenoase, vîrsta medie de debut fiind la 4,8 ani. Crizele par a fi mai frecvente decît la adulți, dar de durată mai scurtă. În stadiul prodromal există frecvent elemente halucinatorii.

„Copilul migrenos" este descris ca fiind ambițios, perfecționist și în multe cazuri anxios față de situațiile conflictuale școlare sau familiale.

Migrena infantilă are tendința să dispară odată cu pubertatea și să reapară sau nu în tinerețe.

La vîrste mai mici, incidența este practic egală între cele două sexe, dar crește la fete după vîrsta de 9—10 ani.

CORELAȚII FIZIOLOGICE ȘI PATOLOGICE

Vîrsta de debut a migrenei se situează între 10—15 ani și 30—35 de ani. În majoritatea cazurilor, după vîrsta de 45—50 de ani, crizele migrenoase dispar sau se atenuează, persistînd uneori cefalalgii moderate, diurne sau cu orar neregulat. Sub vîrsta de 10 ani, „migrena infantilă" este rară și are tendința să dispară la pubertate. Debutul la vîrsta de peste 30—35 de ani trebuie privit cu cauțiune deoarece sugerează o „pseudomigrenă", o migrenă „simptomatică" și care necesită investigații paraclinice în scopul revelării unei leziuni cauzale.

Momentul apariției crizelor pare a fi legat atît de perioada de relaxare după efort („migrena de weekend") sau, dimpotrivă, după un stress emoțional. Această relație poate persista și în declanșarea crizelor ulterioare. La femei, momentul apariției crizelor poate fi corelat cu ciclul menstrual. Migrena infantilă dispare de regulă la instalarea ciclului menstrual, dar și debutul migrenos poate fi incident cu apariția primelor cicluri. La femeile migrenoase, crizele tind să dispară odată cu instalarea climacteriului, dar există și posibilitatea de apariție a migrenei concomitent cu menopauza.

Tipul psihologic pare a avea un rol important în determinismul migrenei. Majoritatea celor migrenoși sînt ei înșiși sau provin din familii cu comportament rigid, cu limitare excesivă a manifestărilor libere de viață din motive educaționale sau tradiționale, și sînt cei cu tendință la un perfecționism nerealizabil. Psihologia migrenosului este polimorfă: fie expansivă, irascibilă, colerică, anxioasă, fie dimpotrivă, cu tendință la izolare și introvertire. De regulă, migrenoșii sînt perseverenți și ambițioși, trăsături poate generate de anxietatea de a fi handicapați.

Caracterul familial al migrenei este cert și net. Statisticile indică o incidență familială globală între 50% și 90% (Dalsgaard-Nielsen, 1965), pe linie maternă în circa 50% din cazuri și pe linie paternă în 20%. În 5% din cazuri ambii părinți erau migrenoși.

Caracterul genetic nu poate fi afirmat pe date certe. Există unele indicii de transmitere ereditară prin genă recesivă, dar aceasta nu ar fi pentru sindromul însuși, ci mai curînd pentru o predispoziție la o instabilitate vasomotorie.

Relațiile cu epilepsia au fost sugerate încă de acum aproape 2 secole (Tissot) și încă de la Jackson a fost încercată o omologare a migrenei cu epilepsia. Aceste încercări se bazau pe caracterul periodic, recurențial și pe omologarea aurei epileptice cu stadiul prodromal al migrenei, precum și pe bruschețea și imprevizibilitatea crizelor în ambele cazuri. La aceste argumente clinice s-a mai adăugat și unul terapeutic și anume eficiența unor acelorași droguri în ambele entități. Este vorba în special de Tegretol, Carbamazepina, Fenobarbital, Nitrazepam etc. S-a încercat de asemenea o omologare pe baze electroencefalografice dar care nu a rezistat criticilor. Părerea actualmente creditată este aceea că — chiar în eventualitatea coexistenței migrenei și epilepsiei la un același individ, este totuși vorba de două afecțiuni diferite.

Probleme de diagnostic. Ca și în epilepsie, antecedentele critice și caracterul crizelor sînt elemente suficiente de diagnostic pentru a nu mai fi nevoie de confirmare prin metode paraclinice (Huston Merrit, 1963). Pentru mulți neurologi apare suficient pentru diagnosticul de migrenă caracterul familial al crizelor. Aceste afirmații au o parte de adevăr dar, așa cum există o epilepsie simptomatică, există și o *migrenă simptomatică*. Există trei tipuri de migrenă care impun ferm un diagnostic diferențial:

1. Migrena asociată cu semne neurologice obiective (hemiplegie, hemianopsie etc.) impune diagnostic diferențial cu malformații vasculare cerebrale, cu unele forme de insuficiență cerebrovasculară recurențială și cu unele procese expansive intracraniene.

Angioamele cerebrale pot reproduce tabloul clinic al unei crize cefalalgice asociată cu semne neurologice, dar în migrenă acestea se remit odată sau la scurt timp după criza cefalalgică, în timp ce persistă în caz de angiom. Diagnosticul de angiom cerebral mai este sugerat clinic prin apariția de crize convulsive și eventual L.C.S. sanguinolent, iar radiologic se pot revela calcificări la nivelul angiomului. Diagnosticul de certitudine îl aduce angiografia cerebrală.

Anevrismele cerebrale pot, prin fisurare, să producă hemoragii leptomeningee recurențiale care pe plan clinic se manifestă sub forma de cefalalgii pseudomigrenoase. Dacă jetul sanguin este destul de puternic, este apt să dilacereze parenchimul cerebral și să se constituie un hematom intracerebral, apar semne neurologice care se asociază cefalalgiei. Diagnosticul este posibil prin puncția rahidiană (L.C.S. sanguinolent) și prin revelarea angiografică a anevrismului. Aceste criterii nu sînt însă absolute deoarece un anevrism poate induce cefalalgie de tip migrenos chiar în absența unei hemoragii leptomeningee, iar angiografia poate să nu reveleze un anevrism existent (în 4—6% din cazuri) datorită trombozării acestuia sau unei insuficiente umpleri a segmentului arterial de către substanța de contrast datorită existenței unui spasm arterial juxtaanevrismal.

Insuficiența cerebro-vasculară acută recurențială poate aduce în discuție diagnosticul de migrenă, dar ceea ce le separă este durata scurtă, vîrsta mult mai tardivă, caracterul ictal și agravarea semnelor neurologice după crize succesive de insuficiență cerebro-vasculară.

2. Migrena oftalmoplegică pune probleme diagnostice mai grele la primul puseu, cînd nu se poate întrevedea caracterul periodic. Dintre oftalmoplegiile dureroase, *fistula carotidocavernoasă* survine la fel de abrupt ca și migrena, dar nu are caracter recurențial, există exoftalmie, se poate percepe un suflu sincron cu pulsul la auscultația zonei fronto-orbitare, durerea există dar nu are intensitatea celei migrenoase. Certitudinea diagnostică o furnizează angiografia carotidiană care face vizibilă fistula. *Unele anevrisme*, și în special cele de *arteră comunicantă posterioară* pot produce paralizii periodice de nervi cranieni oculomotori asociate cu cefalalgii recurențiale. În astfel de cazuri, diagnosticul de anevrism este pe prim plan datorită frecvenței lui mult mai mari, iar angiografia carotidiană fixează diagnosticul.

3. Migrena clasică poate pune probleme de diagnostic diferențial cu unele tumori cerebrale. În *tumorile de ventricoli laterali* poate exista o cefalalgie „pseudomigrenoasă" dar care este frecvent declanșată de schimbări ale

poziției capului, criza cefalalgică apare și se termină mai brusc, fără faze prodromală și postcritică, apar semne de hipertensiune intracraniană și hipoacuzie pentru tonalități înalte, tulburări psihice. Evoluția progresivă și metodele paraclinice precizează diagnosticul. În *tumorile de ventricol III* primele crize cefalalgice se pot însoți de fenomene vizuale asemănătoare cu cele din faza prodromală a migrenei, însă durerea nu este reflectată ocular, declanșarea sau suprimarea ei este în legătură cu mișcările capului, apar semne de hipertensiune intracraniană rapid progresive, semne diencefalice și tulburări psihice. Ca și în precedentele, o corectă anamneză și investigațiile paraclinice specifice fixează diagnosticul. În *tumori occipitale* în faza incipientă pot să apară fenomene vizuale asemănătoare cu cele din migrenă dar cefalalgia și celelalte semne asociate migrenei înlătură repede posibilitatea diagnostică de migrenă.

TRATAMENT

Nici un bun cunoscător al sindroamelor migrenoase nu ar putea afirma că este apt să vindece o migrenă. Interferența a numeroși și variați factori de ordin fiziopatologic, la care se adaugă o importantă pondere de participare a personalității bolnavului și al situației sale în mediul înconjurător, gradul lui de cooperare, fac ca medicul să fie confruntat nu numai cu boala numită migrenă, dar și cu bolnavul numit migrenos. Dealtfel, nici nu este înțelept de a se iniția un tratament specific înainte de a se obține o bună cunoaștere a bolnavului în aspectele sale individuale ca și în modul de inserare în viața socială, profesională și familiară. Adresabilitatea tratamentului trebuie să aibă în vedere toți acești factori, iar metodele utilizate să aibă o succesiune adecvată.

METODELE PSIHOTERAPICE

Metodele psihoterapice pot fi eficiente în funcție de abilitatea de înțelegere și de tenacitatea medicului pe de o parte, precum și de reacțiile afectiv-emoționale, dorința de participare și condițiile de viață ale bolnavului, pe de altă parte. Sarcina medicului este dificilă în efortul de a înțelege un bolnav care este de regulă un anxios sau un depresiv, un om care nu și-a putut rezolva problemele obișnuite și cu atît mai mult cele conflictuale din propria lui viață. Acestea trebuie descoperite și bolnavul convins de dimensiunile reale ale acestor probleme. De multe ori însă, acesta este refractar în a le recunoaște și a le accepta ponderea reală. Dacă bolnavul poate fi convins că de rezolvarea problemelor sale personale depinde în mare măsură eficiența tratamentului, o importantă etapă ar fi depășită și șansele de reușită terapeutică ar deveni mult mai mari.

METODELE CHIMIOTERAPICE

Nu se poate afirma că vreo formă de migrenă este aptă să fie în mod eficient rezolvată prin metode chimioterapice. Însuși faptul că revista lor conține aproximativ 400 de droguri încercate indică precaritatea lor. Totuși, în ultimul timp au apărut o serie de noi substanțe capabile să modifice unii din factorii esenţiali care concură la determinismul crizelor migrenoase. De aceea, vom evita o fastidioasă trecere în revistă a numeroase droguri cu eficienţă parţială sau îndoielnică şi ne vom opri numai asupra celor care sînt realmente apte fie să prevină, fie să atenueze sau să suprime o criză migrenoasă.

Chimioterapia preventivă nu mai utilizează o serie de substanţe din trecut, de tipul spasmoliticelor, vitaminelor etc. a căror testare nu depăşeşte valoarea de placebo. O eficienţă relativă o au unele preparate hormonale şi unele droguri relaxante sau tranchilizante.

Dintre *preparatele hormonale*, cel mai eficient în prevenirea crizelor migrenoase pare a fi *progesteronul* în cazurile în care există o perturbare a echilibrului estrogeni — progesteron. În acelaşi sens ar acţiona şi progestativele de sinteză administrate în scop anticoncepţional şi care restabilesc echilibrul estrogeni — progesteron în favoarea acestuia din urmă (E. Popescu şi V. Ion, 1977).

Dintre *preparatele relaxante şi tranchilizante*, pe primul loc se situează *Diazepamul* (derivat de benzdiazepină) care are acţiuni farmacodinamice multiple. În prevenirea stărilor migrenoase, el acţionează în primul rînd prin efectul său tranchilizant asupra echilibrului excitaţie — inhibiţie la nivel corticosubcortical (diencefalo-rinencefalic), precum şi prin efectul de inducere a somnului la nivel de formaţiune reticulată (mezodiencefalică). Dată fiind analogia cunoscută şi în mare măsură acceptată între criza migrenoasă şi cea epileptică — migrena fiind considerată ca o echivalenţă epileptică — acţiunea antimigrenoasă a diazepamului ar putea fi legată de cea cert antiepileptică. Tot pe astfel de baze, dar în mai mică măsură, ar putea fi explicată şi acţiunea antimigrenoasă a *Tegretolului* (Carbamazepina). Dintre tranchilizante, mai sînt utile în prevenirea crizelor migrenoase *Meprobamatul* (în doze de 800—1 200 mg/zi) şi *Clordiazepoxidul* (în doze de 15—40 mg/zi).

În afara acestor preparate nespecific antimigrenoase, există un grup de *substanţe apte de a reduce reactivitatea centrilor vasomotori*. Acestea sînt derivate ale acidului lisergic şi ar acţiona prin efect antiserotoninic. În mod uzual se utilizează doi derivaţi de acid lisergic : 1) *Maleatul de methisergid* sau „Substanţa U.M.L. 491", cunoscută sub denumirea comercială de *Sansert* (Casa Sandoz). Preparatul este apt să reducă numărul crizelor şi să diminue intensitatea durerilor, dar nu are nici o acţiune dacă este administrat în timpul crizei dureroase. Se pare (Delassio şi col., 1963) că substanţa are o acţiune preponderent centrală — de modulare a centrilor vasomotori instabili — şi una periferică — de potenţare a factorilor vasoconstrictori naturali. Dozajul trebuie adaptat individual, dar ca schemă de tratament se administrează *per os* cîte 6 mg pe zi (de 3 ori cîte 2 mg) timp de 1 săptămînă. Dacă este bine tolerat, se continuă cu doze descrescînde de cîte 3 mg pe zi şi apoi ca doză de întreţinere cîte 1 mg pe zi. La dozele iniţiale pot să apară efecte secundare fie minore (greţuri, vărsături, anxietate sau somnolenţă), ceea ce necesită o readaptare a dozelor, fie efecte grave, în special periferice, ceea ce impune întreruperea tratamentului. 2) *Derivatul butanolamidic al acidului dimethillisergic*, cu denumirea comercială *Deseril* se prezintă sub două forme : forma simplă, conţinînd 1 mg pe comprimat şi se administrează *per os* 1—2 comprimate pe zi, şi forma „retard", cu 3 mg pe comprimat şi se administrează 1 comprimat pe zi sau unul la 2 zile. Din aceeaşi categorie de substanțe mai face parte *Cyproheptadina* cu denumirea comercială de *Periactin* (Casa Merck) care are însă o eficiență peste doza de tolerabilitate, ceea ce îi restrînge mult utilizarea.

Chimioterapia vasodilatatoare are o utilizare foarte limitată fiind indicată numai în faza precefalalgică foarte precoce (faza de vasoconstricție). Se utilizează sub formă de inhalații *Nitrit de amyl* (cu efecte mai instabile) sau Bioxid de carbon (10% CO_2 + 90% O_2) în prize de cîte 4 minute din 10 în 10 minute.

Chimioterapia vasoconstrictoare are ca scop suprimarea durerii în perioada de debut a crizelor prin reducerea vasodilatației arteriale. În acest scop se folosesc derivații obținuți din *secara cornută* (*ergot*) și care sînt alcaloizi fie cu structură aminoacidică (ergotamina și grupul ergotoxinei: ergocristina, ergocriptina, ergocornina), fie ca alcaloizi aminici din care face parte dietilamida acidului lisergic (Deseril-ul).

Ergotamina (tartratul de ergotamină), cunoscut sub denumirea comercială de *Gynergen* (Casa Sandoz) este forma cea mai uzuală și se administrează după următoarele scheme: *Per os* (sau sublingual) se administrează 2—4 mg cît mai precoce de la apariția durerilor, apoi cîte 2 mg pe oră pînă se obține suprimarea durerilor. Nu se va depăși însă doza de 8 sau maximum 10 mg. *Rectal* se administrează inițial o doză de 2—4 mg, apoi cîte 2 mg pe oră pînă la doza de 8 mg). Dacă nu se obține suprimarea durerilor, se poate administra *parenteral* în injecții intramusculare (în doză de 0,5 mg) sau intravenos (în doză de 0,25—0,50 mg fără a se depăși 1 mg în 24 de ore). Supradozarea derivaților de ergotină (ergotismul) se manifestă prin tulburări digestive (grețuri, vărsături), tulburări vasculare periferice (cianoză pînă la cangrenă a extremităților membrelor), crize de angor pectoris și tulburări psihice, de dependență la ergotamină. Efectele secundare ale tartratului de ergotamină pot fi combătute în special prin *asocierea acestuia cu cofeină*. Aceasta se realizează practic sub următoarele forme: *Cofedol* ca drajeuri conținînd 1 mg ergotamină + 100 mg cofeină. *Cafergot* ca drajeuri conținînd 1 mg Gynergen + 100 mg cofeină. Ambele se administrează în doză de 2—6 drajeuri în faza prodromală. *Cafergot P.R.* se prezintă fie sub formă de drajeuri (1 mg ergotamină + 100 mg cofeină + 0,125 mg extract belladona + 50 mg butalbarbital), fie sub formă de supozitoare conținînd o cantitate dublă de ergotamină, belladonă și barbituric față de drageuri. Dacă sub una sau alta dintre aceste forme se produc vărsături persistente, se poate încerca corectarea acestora cu amytal sodic 0,2 g sau cu sulfat de atropină 0,4 mg. Dacă există realmente o intoleranță la diferitele forme de tartrat de ergotamină, se va utiliza *Dihydroergotamina* (D.H.E. 45) cu denumirea comercială *Dihidergot*. Aceasta are minime efecte secundare, dar o eficiență inferioară formelor de tartrat de ergotamină. Dihidergot se administrează fie sub formă de drajeuri a 1 mg sau 2,5 mg, fie sub formă de soluție 2 mg pe ml.

METODELE CHIRURGICALE

Metodele chirurgicale nu sînt uzuale, ci rezervate numai cazurilor rezistente la orice terapie medicamentoasă și în formele de migrenă invalidante („status migrenosus“). Tehnicile utilizate au fost diferite și cu rezultate variate, inconstante.

Ocluziile arteriale prin ligatură sau electrocoagulare a arterei temporale superficiale sau a arterei meningee mijlocii (Olivecrona, 1947) nu au furnizat rezultate foarte concludente.

Întreruperea căilor vasodilatatoare a fost încercată de Gardner și colab. (1947) prin metoda secționării nervului mare pietros superficial împreună cu a arterelor temporală superficială și meningee mijlocie, dar de asemenea cu rezultate neconcludente.

Întreruperea căilor aferente ale durerii a fost tentată la nivel simpatic cervical. Prima operație de acest tip a fost efectuată de către Toma Ionescu care în 1900 a rezecat bilateral simpaticul cervical la un copil de 7 ani, cu rezultate favorabile. Mult mai tîrziu Dandy (1932) a rezecat ganglionii cervical inferior și toracic cu rezultat bun. Scopul simpatectomiilor cervicale este de a evita fenomenele ischemice secundare și deci apariția de fenomene neurologice persistente.

Întreruperea căilor aferente ale durerii la nivel trigeminal a fost practicată pe diferite segmente. Rowbotham (1942) a efectuat avulsia nervilor supraorbitar și troclear cu bune rezultate. *Rizotomia trigeminală posterioară selectivă* (Cushing, 1904; Penfield, 1932) ar fi adus rezultate favorabile pe cazuri izolate, dar și frecvente eșecuri. *Tractotomia trigeminală bulbară* (operația Sjöquist) introdusă cu succes în terapeutica migrenei de către Olivecrona (1947) a dat destul de bune rezultate mai ales în asociație cu radicotomie posterioară C2—C3.

CEFALALGIILE DIN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

În *hipertensiunea arterială paroxistică* cefalalgia este urmarea distensiei din patul arterial cerebral. Astfel de fenomene se produc în cursul evoluției feocromocitoamelor, în emoții violente, în cursul evoluției unor tumori cerebrale (Arseni și Oprescu, 1958) ca și în unele leziuni medulare deasupra segmentului T_6, cu sau fără distensie a vezicii urinare sau a rectului. Valorile tensionale pot depăși 200 mm Hg și se însoțesc de fenomene vegetative.

În *hipertensiunea arterială permanentă* cefalalgia există foarte frecvent dar nu este concordantă cu gradul de hipertensiune.

Wolff și colab. (1963) sînt de acord că simpla creștere tensională nu este suficientă pentru a explica cefalalgia și că factori locali determină ca într-un anumit segment arterial, distensia să fie mai puternică și să atingă pragul la durere.

CEFALALGIILE DIN MALFORMAȚIILE VASCULARE CEREBRALE

Sîngerările leptomeningee provenite din fisurarea sau disrupția unui anevrism sau angiom cerebral induce cefalalgii cu caracter paroxistic prin edemul cerebral indus. Malformațiile vasculare cerebrale sînt apte să producă crize cefalalgice paroxistice „pseudomigrenoase" chiar în absența unei hemoragii leptomeningee prin mecanismul de distensie vasculară. Aceste cefalalgii paroxistice pot surveni în criză unică sau în crize izolate.

CEFALALGIILE DIN PROCESE INFLAMATORII CEREBRO-VASCULARE

În *abcesele cerebrale* cefalalgia nu este diferită, în principiu, de cea din alte procese expansive intracraniene. Excepţie fac abcesele localizate în fosa cerebrală posterioară în care cefalalgia este mai tenace, mai puternică iar semnele de localizare apar mai tîrziu.

În *tromboflebita de sinus cavernos*, durerea este reflectată în ochi şi în frunte, este puternică şi se însoţeşte de hiperestezie pe teritoriul ramurei oftalmice a nervului trigemen, exoftalmie progresivă, paralizii oculomotorii.

În *tromboflebite de sinus lateral*, durerea este iniţial auriculară, continuă, pulsatilă. Pentru diagnostic este utilă proba lui Tobey şi Ayer : compresiunea pe vena jugulară de aceeaşi parte nu modifică tensiunea L.C.S.

În *tromboflebita de sinus sagital*, cefalalgia este un simptom de debut şi dominant, însoţită de hipertensiune intracraniană, alterări ale stării de conştienţă şi semne neurologice.

CEFALALGIILE DIN TUMORILE CEREBRALE

Cefalalgia nu este un simptom constant în evoluţia tumorilor cerebrale : ea există în 33% din tumorile supratentoriale şi în 75% din tumorile subtentoriale. Semiologia acestor cefalalgii este variată datorită faptului că este indusă de factori şi mecanisme multiple. În ansamblu, mecanismul dominant este cel de tracţiune-deplasare asupra structurilor algosensibile endocraniene.

În funcţie de localizarea tumorii, cefalalgia poate fi de tip continuu şi progresiv sau poate fi paroxistică în tumori ventriculare sau apeductale.

Corespondenţa dintre localizarea tumorii şi topografia durerii reflectate este posibilă numai în condiţii de absenţă a hipertensiunii intracraniene. Ea este minimă în absenţa hipertensiunii intracraniene.

Cefalalgia difuză şi continuă nu are nici un raport cu mărimea şi topografia tumorii.

Durerea unilaterală este ipsilaterală tumorii, cu rare excepţii.

Durerea occipito-cervicală are cea mai mare valoare localizatorie pentru tumorile de fosă cerebrală posterioară.

Durerea frontală, care este tipul cel mai obişnuit, nu are mare valoare localizatorie.

CEFALALGIILE DE CONTRACŢIE MUSCULARĂ CEFALICĂ

O cefalalgie prin contracţie susţinută a musculaturii capului nu poate să existe ca atare, deoarece contractura nu poate ajunge niciodată la un asemenea grad încît să producă ischemie.

Cefalalgiile cunoscute şi clasificate sub această denumire sînt de fapt cefalalgii psihogenice.

CEFALALGIILE PSIHOGENICE

Acestea sînt o realitate clinică indiscutabilă şi se produc prin factori multipli printre care se recunosc reacţiile vasomotorii, contractura musculaturii cefalice. Ele survin după stări desiluzionale, după stressuri psihice, după mari oboseli, și pot avea diferite aspecte clinice : de la tipul pseudomigrenos la durere continuă, persistentă, neînsoțită de fenomene vegetative.

Tratamentul acestor dureri se face pe baze psihologice și cu o medicație simplă analgezică la care se adaugă tranchilizante.

CEFALALGIILE POSTTRAUMATICE

Incidența cefalalgiilor posttraumatice variază în mari limite după diferitele statistici, de la procentaje mai mici de 30% la 50% (Miller, 1968) pînă la 100% în statistica lui Russel.

Aceste mari variații de incidențe se datoresc în mare măsură factorilor luați în considerare și care sînt de două categorii : factorii organici și fiziopatologici pe de o parte, și factorii psihologici, de reacție afectiv-emoțională la insultul traumatic. La acești factori se mai adaugă, uneori cu o mare pondere, factorii revendicativi legați de repercusiunile economice și sociale a celui implicat într-un traumatism.

Cînd sînt reale, patogenia lor a fost atribuită de către Penfield și Norcroft (1936) arahnoiditelor consecutive traumatismului, dar se pare că observațiile lui McConnell (1953) și anume că este vorba de o supraacumulare de L.C.S. în spațiile subarahnoidiene este cea justă, probată de terapeutică.

Tratamentul acestor dureri este în funcție de tipul lor clinic :

În formele pseudomigrenoase, mai rare, derivatele ergotaminice s-au dovedit eficiente.

În formele de cefalalgii continue, fenobarbitalul și analgezicele uzuale, la care este necesar să se asocieze o terapie psihogenică bine condusă, este tratamentul indicat.

CEFALALGIILE DIN HIPOTENSIUNEA INTRACRANIANĂ

Un sindrom de hipotensiune intracraniană poate surveni fie spontan, fie post-traumatic în special la bătrîni. El poate trece neobservat pînă cînd bolnavul se agravează și poate deveni comatos.

Este un diagnostic care se pune în primul rînd dacă medicul este avizat de posibilitatea existenței lui.

Măsurarea tensiunii intracraniene este de valoare încă discutabilă și unele cercetări sînt în curs.

Măsurarea tensiunii arterei centrale a retinei este un indice de valoare relativă în 50—60% din cazuri.

Tratamentul are în vedere în primul rînd o hidratare rațională a bolnavului și restabilirea constantelor lui biologice.

DURERILE FACIALE

Datorită inervației foarte complexe și încă destul de puțin bine cunoscută a structurilor feței, durerile faciale se încadrează numai în parte în entități nosologice suficient de precise. Unele dintre acestea sînt contestate prin variate motivări. Prima motivare este de ordin general și anume că durerea, indiferent de localizare, este şi rămîne un simptom. În ceea ce priveşte durerile faciale, există faptul bizar că în entităţile dureroase cele mai bine sistematizate şi care au o terapeutică specifică, durerea este fie simptomul unic, fie cel dominant. Exemplul tipic din acest punct de vedere îl constituie nevralgia trigeminală propriu-zisă, nesimptomatică, incorect dar practic numită ,,idiopatică''. O a doua motivare este de ordin anatomic. Faringele şi baza limbii nu sînt clasic incluse în structurile feţei, ceea ce ar face ca alta dintre entităţile cele mai bine sistematizate — nevralgia glosofaringeană — să fie exclusă din cadrul durerilor faciale. O a treia şi ultimă motivare este faptul că se consideră, în mod eronat, că ,,faţa'' propriu-zisă are o unică supleere inervatorie şi anume nervul trigemen. Aceasta este adevărat pentru tegumente şi mucoase (în parte), dar modul de inervare a structurilor profunde ale feţei este încă controversat. Unii autori (Brodal, 1950; Davis, 1923; Frazier, 1925 ş.a.) aduc argumente că sensibilitatea profundă a feţei este supleată de nervul facial, în timp ce alţii (Harris, 1940; Stookey şi Ransohoff, 1959 ş.a.) furnizează date pentru o supleere via trigeminală. Marshall (1931), cu o concepţie mai eclectică, susţine că problema este de prag şi anume că trigemenul participă cu un prag scăzut la durere în timp ce facialul cu un prag ridicat. Este controversat de asemenea modul în care există o componentă inervatorie vegetativă atît pentru structurile superficiale, cît şi pentru cele profunde ale feţei.

Toate aceste incertitudini au dus la un grad de confuzie atît în ce priveşte nomenclatura, cît şi în privinţa conţinutului clinic şi fiziopatologic al durerilor faciale.

În concepţia noastră, din punct de vedere calitativ, există un tip de durere nevralgică, care se supune criteriilor inervatorii anatomice, o *durere mialgică*, care topografic nu se suprapune sistemului anatomic de supleere inervatorie şi — în fine — *o durere vegetativă* care în structurile feţei este de ordin inervator vascular.

Acest punct de vedere poate clarifica într-o oarecare măsură problemele legate de sistematizarea nosologică a durerilor faciale.

Una dintre cele mai creditate sistematizări ale durerilor faciale (Rasmussen, 1965) este ea însăşi incompletă şi criticabilă. Cele patru categorii propuse sînt următoarele : 1) dureri faciale de origină necunoscută ; 2) dureri faciale produse de alterări ale structurilor feţei ; 3) dureri faciale proectate, cu origine în special intracraniană şi 4) dureri faciale cu origine somato-viscerală (prototip durerile faciale din angina pectorală). În prima categorie, cea a durerilor faciale de origine necunoscută, sînt incluse nevralgia trigeminală şi durerile faciale zise atipice. După cunoştinţele actuale, nevralgia trigeminală nu mai poate fi încadrată ca durere de origine necunoscută. În ceea ce priveşte durerile faciale atipice, acestea există în mod cert, şi atît forma lor nevralgică cît şi cele cu caracter nevralgic ridică importante probleme.

Nevralgiile faciale atipice. Dacă definim nevralgiile faciale tipice ca dureri resimţite superficial, cu caracter lancinant, cu localizare respectînd criteriile anatomice şi avînd un tratament specific, prin antiteză se pot defini nevralgiile sau alte dureri faciale atipice după următoarele caractere :

1. Durerea nu este limitată la un teritoriu precis delimitat şi cu supleere inervatorie de către un singur nerv.

2. Durerile, chiar dacă sînt de tip nevralgic (lancinante sau chiar paroxistice), există pe un fond dureros constant, cu o durată mai lungă decît cea a paroxismelor din nevralgiile tipice.

3. De regulă nu există reale zone declanșatoare dar se pot revela (ca în cazul durerilor mialgice) mici zone a căror excitare poate exacerba durerile.

4. Durerile sînt resimțite și descrise ca avînd un caracter de durere profundă, nu net superficială ca cele din nevralgiile tipice.

5. Există de regulă un grad de redoare musculară (,,tenderness'') și perturbări vegetative.

6. Nevralgiile faciale atipice nu au un tratament medicamentos sau chirurgical specific.

Două forme clinice sînt predominente :

Nevralgia facială psihogenă (eronat denumită și ,,durere facială isterică'') survine în special la femei (70%) pe un fond de psihopatie minor sau major, care de regulă au avut o suferință organică facială (dentară, sinusală etc.) sau au văzut o astfel de suferință la altcineva. Durerile survin de regulă în perioade depresive, în situații conflictuale chiar minore dar la oameni rigizi și ,,perfecționiști'' aflați la un moment dat într-o condiție emoțională particulară. Aceasta joacă rolul de factor declanșator fiind—prin analogie cu ,,trigger zone'' — ,,emotional trigger''.

Nevralgia hemifacială migrenoasă periodică este de fapt o faciocefalalgie migrenoasă și plasarea ei nosologică corectă este în cadrul formelor particulare de migrenă.

Aceste două forme de nevralgie facială atipică nu au un tratament specific dar răspund favorabil la psihoterapia judicios și competent condusă precum și la infiltrații locale cu soluție 1% procaină în aria sau ariile sensibile sau dureroase la compresiune.

Durerile faciale atipice, fără caracter nevralgic, sînt cele induse de leziuni revelabile ale structurilor feței : tumori osoase sau de părți moi, leziuni inflamatorii sinusale, dentare, nazale, orbitare, leziuni kistice etc.

Tot din această categorie, fac parte și durerile faciale ,,referite'', adică cele cu punct de plecare extrafacial. Astfel sînt durerile faciale din trombozele carotidiene și din anevrismele carotidiene intracavernoase, din unele tumori intracraniene precum și durerile faciale cu punct de plecare la nivel radicular cervical superior.

Nevralgiile faciale tipice pe care le considerăm ca sindroame nevralgice faciale și pe care le expunem în acest capitol sînt următoarele :

1. Nevralgia de nerv trigemen (,,Ticul dureros al feței'')
2. Sindromul paratrigeminal (Sindromul Raeder)
3. Nevralgia facială post-herpetică (Disestezia post-herpetică)
4. Nevralgia de nerv glosso-faringean
5. Nevralgia de nerv intermedius (Sindromul Hunt)
6. Nevralgia de ganglion sfeno-palatin (Sindromul Sluder)
7. Nevralgia nazo-ciliară (Sindromul Charlin)
8. Nevralgia de nerv etmoidal anterior
9. Sindromul dureros de articulație temporo-mandibulară.

NEVRALGIA DE NERV TRIGEMEN

(Ticul dureros al feței)

INTRODUCERE

Este probabil că în lumea veche — greacă, romană și arabă — era oarecum cunoscută durerea din nevralgia trigeminală și referințe la aceasta par să existe în scrierile lui Aretaeus, Galen, Avicenna ș.a. Cazurile erau probabil excepțional de rare deoarece media de vîrstă era foarte scăzută (22—40 ani), iar vîrsta medie de apariție a bolii este între 40 și 50 de ani. În decursul secolelor au mai existat descrieri izolate de cazuri, dar cele de referință aparțin lui Nicolaus André (1756) care o denumește „tic dureros“ și mai ales cea a lui John Fothergill (1773) care este clasică și practic completă. De aceea, nevralgia trigeminală este clasic cunoscută și sub denumirea de „maladia lui Fothergill“. În secolul următor au mai existat descrieri izolate de cazuri, dar progresele în cunoașterea patologiei și terapeuticii nevralgiei trigeminale au fost contemporane și datorite mai ales dezvoltării neurochirurgiei, precum și unei serii de cercetări fundamentale clinice și experimentale. Etapele au fost numeroase, începînd cu primele operații de abord al ganglionului Gasser de către Krause și de către Hartley în același an 1892, urmate în 1901 de abordul retrogasserian de către Spiller și Frazier ca „o extirpare fiziologică a ganglionului Gasser“ și efectuată selectiv, cu prezervarea rădăcinii motorii, de către Frazier în 1915. Etapele următoare sînt legate de numele lui Cushing (1920) și mai ales al lui Dandy (1936) care a realizat abordul prin fosa cerebrală posterioară, al lui Taarnhej (1952) care a introdus metoda de decompresiune a rădăcinii sensitive prin abord intradural, al lui Janetta și Rand legat de abordul transtentorial intradural pe cale subtemporală. O etapă de asemenea importantă a fost deschisă de introducerea de către Sjöqvist în 1938 a tractotomiilor bulbare, perfecționate ulterior de o serie de autori și mai ales de către Kunç (1957—1964) în legătură cu nevralgiile asociate trigeminale — glossofaringiene și vagale. Etapa încercărilor stereotaxice a fost inițiată încă din 1931 de către Kirschner și reluată în 1941 de către Oddson : era o electrocoagulare pe criterii mai mult antropometrice, dar cele stereotaxice propriu-zise se datoresc lui Spiegel și Wycis (1949), Hassler și Riechert (1959) ș.a.

Toate aceste realizări nu ar fi fost însă posibile fără importantul și decisivul aport adus de o îndelungată serie de cercetări asupra sistematizărilor și detaliilor de fină structură ale sistemului trigeminal. De acestea sînt legate numele unui mare număr de cercetători dintre care în mod special trebuie menționați MacKinley și Magoun (1924), Harrison și Corbin (1942), Olszewski și Baxter (1954), Crosby și Yoss (1954), Kerr (1962—1967), Moses (1963—1967), Beaver (1965), King (1957—1967), Maxwell (1967), Stewart și col. (1963—1966) și încă mulți alții, tuturor cărora se cuvine un omagiu în această introducere la studiul asupra nevralgiei trigeminale.

Date anatonice asupra sistemului trigeminal. Sistemul trigeminal este un sistem foarte complex și de tip mixt, avînd un component dominant sensitiv (deținînd sensibilitatea feței), un component minor motor (afectat musculaturii masticatorii) precum și un component de fibre vegetative (vasomotorii, secretorii și trofice).

Sistemul trigeminal sensitiv (fig. 3) își are originea în neuronii pseudomultipolari din *ganglionul Gasser*. Acesta este situat într-o depresiune (impressio trigeminis) a piramidei stîncii osului temporal și este inclavat într-o dedublare a durei-mater (cavum Meckeli). În ganglion există numeroase grupuri neuronale, fiecare dintre neuroni fiind înconjurat de celule satelite. Studii electronomicroscopice mai recente (Maxwell, 1967; Kerr, 1967; Beaver, 1967) au revelat interesante detalii de structură histologică și patologică a neuronilor gasserieni precum și faptul că în afară de

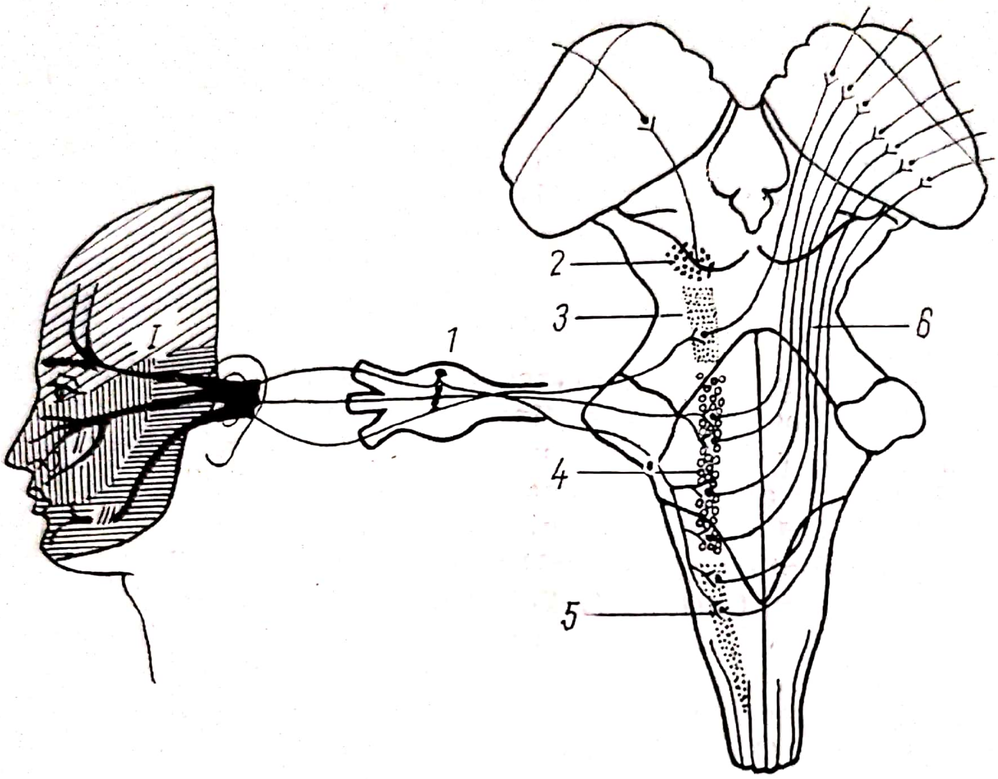


Fig. 3. — Schema de organizare a sistemului trigeminal.

1. Ganglionul Gasser. 2. Nucleul senzitiv principal. 3. Nucleul oral al tractului trigeminal descendent. 4. Nucleul interpolar al tractului trigeminal descendent. 5. Nucleul caudal al tractului trigeminal descendent. 6. Al doilea neuron al sistemului trigeminal.

prelungirile dendritice, ganglionul mai este traversat de un număr de fibre „intermediare“ a căror semnificație nu este încă elucidată.

Dendritele neuronilor gasserieni sînt grupate în trei ramuri periferice care suplează, în trei teritorii distincte, sensibilitatea feței (fig. 4), după cum urmează:

Ramura I-a (nervul oftalmic Willis) suplează sensibilitatea cutaneomucoasă a regiunii frontale începînd de la vertex, pleoapa superioară, globul ocular (în special corneea și conjunctiva), tegumentul dorsului nazal, mucoasa sinusurilor frontal, etmoidal și sfenoidal ca și mucoasa nazală în segmentul supero-anterior. Tot această ramură trigeminală deține inervația durei-mater în regiunea frontală și occipitală, cortul cerebelului, segmentul posterior al coasei creierului, segmentul anterior al sinusului sagital și sinusul cavernos. Reunite într-un traiect intraorbitar, fibrele senzitive ale ramurei oftalmice trigeminale traversează fanta sfenoidală și devin intracraniene, parcurg în lung peretele lateral al sinusului cavernos (dedesubtul nervilor III și IV) și abordează ganglionul Gasser pe marginea lui antero-superioară.

Ramura a II-a (nervul maxilar superior) suplează sensibilitatea regiunii malare și temporale anterioare (prin ramura temporomalară), pleoapa in-

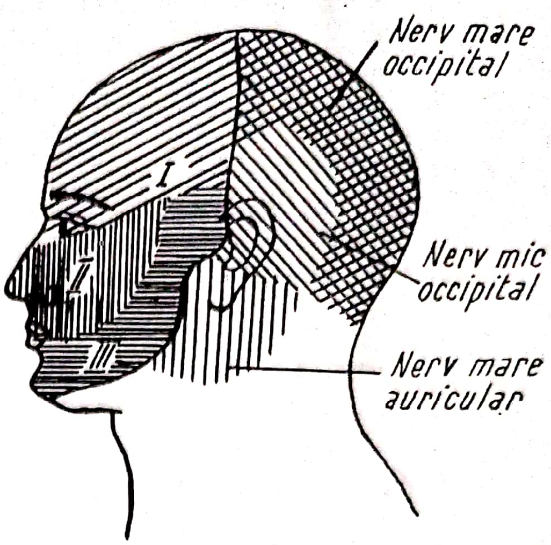


Fig. 4. — Delimitarea ariilor de distribuție a ramurilor periferice trigeminale: I — ramura oftalmică; II — ramura maxilară; III — ramura mandibulară. Limita teritoriului trigeminal și al nevilor mare occipital, mic occipital și mare auricular.

ferioară și glanda lacrimală (prin ramura lacrimo-palpebrală), tegumentele crestei nazale, mucoasa bolții palatine (prin nervii palatini), mucoasa nazală (prin ramurile nazale ale nervilor sfenopalatini Hirschfeld), buza și gingia superioară (prin ramuri terminale) ca și mucoasele sinusurilor malare și etmoidale posterioare. Nervii dentari asigură intervația dinților superiori. O ramură meningee suplează inervația durei-mater în arii temporale și parietale. Toate aceste fibre se grupează într-un traseu sub planșeul orbitei, traversează fosa sfeno-maxilară și prin foramen rotundum abordează ganglionul Gasser lateral și inferior de nervul oftalmic.

Ramura a III-a (nervul maxilar inferior) suplează inervația tegumentelor regiunii temporale postero-inferioare, lobulul urechii și tragusul (prin nervul auriculo-temporal), regiunea jugală și mandibulară precum și mucoasele jugală, gengivală inferioară, 2/3 anterioare din mucoasa linguală, mucoasa planșeului bucal, dinții inferiori și un segment din dura-mater corespunzător teritoriului arterei temporale mijlocii. Constituit din aceste componente, nervul maxilar inferior traversează foramen ovale și abordează ganglionul Gasser în segmentul inferolateral al marginii sale anterioare.

Din ganglionul Gasser — care este sediul *protoneuronului* sistemului trigeminal — prelungirile centripete ale neuronilor pseudounipolari (în „T") constituie *rădăcina sensitivă trigeminală* sau *segmentul retrogasserian*. Aceasta, împreună cu rădăcina motorie, are un traiect scurt în unghiul pontocerebelos și pătrunde în protuberanță pe fața ei antero-laterală, devenind astfel *segmentul intranevraxial* al protoneuronului trigeminal. Din punct de vedere neurochirurgical, este esențială o bună cunoaștere a sistematizării și topografiei atît pentru segmentul retrogasserian (extranevraxial), cît și pentru segmentul intranevraxial.

Segmentul retrogasserian, în traseul său în unghiul pontocerebelos, este situat cel mai cranial și mai profund în raport cu nervii VII și VIII. Uneori, artera auditivă internă este tangențială nervului. Alteori, o ansă arterială lateroconvexă poate fi întîlnită juxtapontin sau poate exista un plex venos în jurul rădăcinii iar vena pietroasă este vizibilă deasupra. La emergența din ganglionul Gasser, înainte de a se constitui segmentul retrogasserian propriu-zis, există „plexul triangular" la nivelul căruia au fost descrise numeroase anastomoze între fibrele celor trei rădăcini trigeminale.

În segmentul retrogasserian există o sistematizare a contingentelor de fibre atît din punct de vedere cantitativ, cît și topografic. Cantitativ, cel mai numeros contingent de fibre provine din ramura oftalmică și în unele cazuri un fin sept îl separă de restul contingentului de fibre provenind din ramurile II și III. Dacă acest sept nu există, se ia în considerare o anumită topografie a fibrelor în segmentul retrogasserian și anume că fibrele oftalmice sînt situate în planul superior și mai medial, cele maxilare în plan central iar cele mandibulare în plan inferior și mai lateral.

Această topografie a făcut posibilă inițierea de către Spiller și Frazier (1933) a „rizotomiilor selective", adică a secționării unui anumit contingent de fibre din segmentul retrogasserian în raport cu topografia durerii și cu localizarea *trigger* zonei. Această sistematizare, dacă există, nu pare a fi însă deloc constantă, ceea ce explică rezultatele diferite obținute de diferiți autori în rizotomiile selective. După unii autori (Frazier și Whitehead, 1925; Davis și Haven, 1933; Ferner, 1948) se pare că în decursul dezvoltării embrionare, ganglionul Gasser suferă o rotație apreciată ca fiind între 45° și 180° sau o rotație a fibrelor (McKenzie, 1955) și aceasta determină o intricare a fibrelor de diferită proveniență și specificitate.

La pătrunderea fibrelor segmentului retrogasserian în protuberanță, există un conus glial în care fibrele își pierd teaca schwannică și devin intranevraxiale.

Segmentul intranevraxial. Imediat după pătrunderea în protuberanță, fibrele senzitive ale protoneuronului trigeminal se ramifică în axul longitudinal al trunchiului cerebral dînd naștere la trei contingente: un contingent ascendent, scurt, care se termină în segmentul cranial al nucleului trigeminal (subnucleus rostralis), un contingent de fibre orizontale care se termină în subnucleus interpolaris (caudal de precedentul) și un al treilea contingent, descendent (tractul spinal trigeminal descendent) ale cărui fibre se epuizează treptat în subnucleus caudalis, unele ajungînd pînă la nivel spinal C_2—C_3, în substanța gelatinoasă.

Ca și în segmentul retrogasserian, există și în segmentul intranevraxial o sistematizare a fibrelor în modul următor: în ceea ce privește sistematizarea somatotopică, în plan craniocaudal ea este inversă teritoriilor cutanate, astfel încît fibrele provenind din teritoriul oftalmic au reprezentarea cea mai caudală, fibrele maxilare sînt situate în poziție intermediară iar fibrele de origine mandibulară sînt plasate în poziția cea mai cranială. Sistematizarea în plan ventro-dorsal (fig. 5) este următoarea: fibrele provenind din ramura oftalmică se situează cel mai ventral și mai lateral, cele de origine mandibulară în planul cel mai dorsal și mai medial iar fibrele de origine maxilară într-un plan intermediar.

Din punct de vedere al specificității de conducere a senzațiilor, fibrele intranevraxiale ascendente — cele cu diametrul cel mai mare — ar fi afectate sensibilității tactile, în timp ce fibrele descendente, adică ale tractului trigeminal spinal, vehiculează senzațiile de durere și de temperatură, avînd diametrul cel mai mic.

Nucleul senzitiv trigeminal reprezintă sinapsa între primul și al doilea neuron trigeminal. Topografic, el este situat între nucleul nervului facial și nucleul masticator (medial), corpul restiform (lateral), aria acustico-vestibulară (dorsal) și pedunculul cerebelos mijlociu (ventral). Caudal, nucleul se confundă cu substanța gelatinoasă Rolando, iar segmentul cel mai rostral (nucleul senzitiv principal sau subnucleus rostralis) are o situaţie pontină dorso-lateral de formaţiunea reticulată. Majoritatea fibrelor sensibilităţii tactile şi profunde ale feţei se termină în acest nucleu, în timp ce fibrele subţiri fac sinapse în nucleul trigeminal descendent (subnucleus caudalis) fiind afectate sensibilităţilor dureroasă şi termică. Şi în acest nucleu, topografia este inversă celei periferice : teritoriul ramurii oftalmice are reprezentarea cea mai caudală, cel al ramurii mandibulare are reprezentarea cea mai rostrală, iar teritoriul maxilar una intermediară.

Al doilea neuron al sistemului senzitiv trigeminal. În diferitele segmente ale nucleului trigeminal au loc o varietate de modalităţi sinaptice. Fibrele eferente din acest nucleu *traversează formaţiunea reticulată* şi în marea lor majoritate traversează linia mediană constituind *tractul secundar ascendent* sau *tractul trigemino-talamic*. Acesta este situat medial de lemniscusul medial şi se termină în *nucleul dorso-ventral talamic*. Relaţiile anatomice şi funcţionale între fibrele acestui al II-lea neuron trigeminal şi formaţiunea reticulată pe care o traversează par a fi certe şi importante, dar există la acest nivel o astfel de intricare de fibre, încît aceste relaţii nu sînt încă bine cunoscute. Un al doilea tract ascendent trigeminal, cu origine în segmentul rostral al nucleului trigeminal, conectează prin fibre colaterale nucleii nervilor oculomotori, ai nervilor VII, IX, X şi XI stabilind astfel căi reflexe trigeminale.

Al treilea neuron al sistemului senzitiv trigeminal este constituit din fibre talamo-corticale.

Trigemenul motor îşi are originea în aria corticală masticatorie, la nivelul piciorului circumvoluţiei frontale ascendente. Eferenţele din aceşti neuroni corticali descind via capsulei interne în treimea medială a piciorului pedunculului cerebral pentru a face sinapsă în nucleii masticatori din trunchiul cerebral. Fibrele postsinaptice pontine sînt în parte ipsilaterale, în parte controlaterale, ceea ce explică sinergia mişcărilor masticatorii. În traiectul extrapontin, rădăcina motorie trigeminală este adiacentă rădăcinii senzitive devenind din ce în ce în situaţie inferioară acesteia, astfel încît trece sub ganglionul Gasser şi se angajează, împreună cu nervul mandibular, în foramen ovale. Distribuţia periferică comportă ramuri pentru muşchii ridicători ai mandibulei (temporal, maseter, pterigoidian intern), pentru muşchii coborîtori ai mandibulei (milohioidian şi digastric anterior), precum şi pentru muşchii deductori şi propulsori.

Trigemenul vegetativ. În cele trei ramuri periferice ale nervului trigemen există o componentă de fibre vegetative aparţinînd atît sistemului simpatic, cît şi celui parasimpatic.

Componentul simpatic îşi are originea în sistemul simpatic cervical (ganglionul superior), plexul pericarotidian şi fibre din jurul marilor vase ale feţei. La nivel ganglionar, există anastomoza cervico-gasseriană François Frank. Componenta simpatică este în relaţie cu activităţile vaso-motorii, pilo-motorii şi sudoripare.

Componentul parasimpatic comportă următoarele sisteme de fibre : a) Fibre secretorii lacrimale cu origine în nucleul lacrimo-nazal, ale cărui eferenţe via nervului facial traversează ganglionul geniculat, trec în nervul mare pietros superficial şi nervul vidian pentru a ajunge la ganglionul sfenopalatin. După sinapsă în acest ganglion, trec în ramura lacrimală a nervului oftalmic şi se distribuie glandei lacrimale şi mucoasei faringiene. b) Fibre secretorii salivare, cu originea în nucleul salivar superior ajung — via nervul

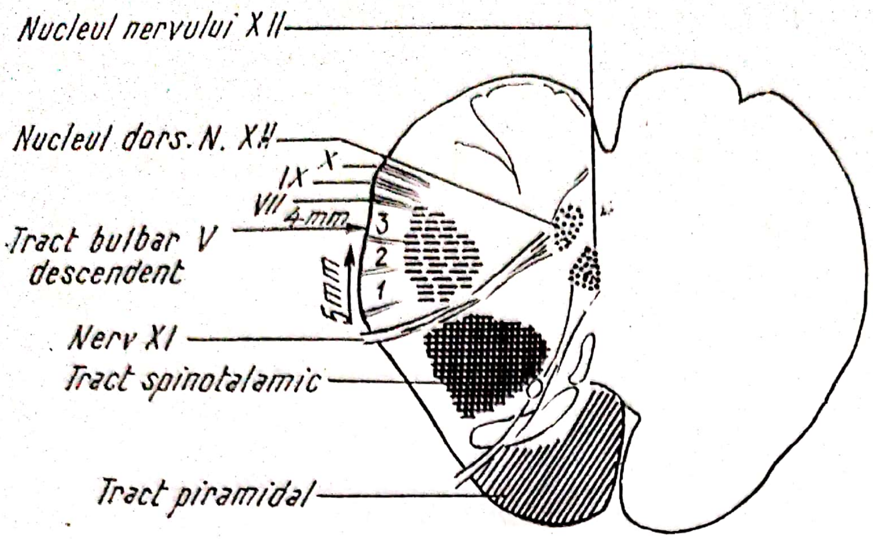


Fig. 5. — Topografia şi sistematizarea intranevraxială a contingentelor de fibre trigeminale.

intermediar Wrisberg, coarda timpanului şi nervul lingual — în ganglionul submaxilar unde, după sinapsă, asigură inervaţia secretorie a glandelor salivare submaxilare şi sublinguale. c) Fibre secretorii salivare cu originea în nucleul salivar inferior, împrumută calea glossofaringiană a nervului Jacobson şi a micului nerv pietros profund, ajung astfel la ganglionul otic unde, după sinapsă, se distribuie la glanda parotidă via nervului auriculotemporal.

Date de fiziologie ale sistemului trigeminal

Teritoriul cutanat inervat de nervul trigemen are limite precise şi constante pe linia mediană a feţei şi nu există nici o interpătrundere între dreapta şi stînga şi practic nici între teritoriile celor trei ramuri periferice (fig. 4). Nu se poate afirma acelaşi lucru şi pentru frontiera înrevatorie inferioară, sau pentru cea superioară. Frontiera inervatorie inferioară poate fi încălcată de fibre aparţinînd rădăcinii spinale C_2 la nivel mandibular. Marele nerv auricular poate da ramuri care să supleeze intervenţia tegumentară a unghiului mandibulei, iar ramuri din C_2 o mică arie preauriculară. Frontiera inervatorie superioară, deţinută de nervul oftalmic, poate fi încălcată de fibre provenind din nervii mare şi mic occipitali.

Teritoriul mucoaselor. Nervul trigemen inervează senzitiv 2/3 anterioare ale mucoasei linguale şi mucoasele întregii cavităţi bucale pînă la nivelul arcului palato-glosic care constituie frontiera inervatorie cu nervul glossofaringean.

Inervaţia corneană este în întregime supleată de nervii ciliari lungi aparţinînd de ramura oftalmică a nervului trigemen. S-a susţinut totuşi (Marshall, 1931) că 1/2 superioară a corneei este inervată de ramura oftalmică, în timp ce 1/2 inferioară de ramura maxilară trigeminală, afirmaţie infirmată de date experimentale şi clinice ulterioare (Rowbotham, 1939). Histologic, în cornee există numai terminaţii nervoase libere, iar Sjöqvist (1938) a arătat că cel mai mare număr de fibre subţiri sînt localizate în partea superioară a nervului oftalmic şi se regăsesc în tractul trigeminal descendent.

Rolul trigemenului în sensibilitatea profundă a feţei a fost unul dintre aspectele cele mai controversate ale fiziologiei nervului trigemen. De la Davis (1923) şi Frazier (1925) au existat puţine îndoieli că sensibilitatea profundă a structurilor feţei este dependentă de nervul facial. Totuşi, Marshall

(1931) a emis teoria că participă atît trigemenul cît și facialul, dar că nervul V are un prag mai scăzut la durere și că de aceea ar fi în primul rînd responsabil. Rezultatele obținute de către diverși autori în legătură cu efectele alcoolizărilor gasseriene sau ale tractotomiilor sau rizotomiilor trigeminale asupra sensibilității profunde a feței au rămas neconcludente.

Reflexe fiziologice cu participare trigeminală sînt următoarele :

a) Reflexul corneean, care are calea aferentă trigeminală, iar nucleul și calea eferentă aparținînd nervului facial.

b) Reflexul masseterin este în întregime trigeminal.

c) Reflexul lacrimal are zone reflexogene (cornee, conjunctivă, mucoasă nazală) în teritoriul trigeminal, calea aferentă de asemenea trigeminală, dar de la nucleul lacrimal cu sediul pontin, eferențele împrumută calea nervului intermedius, ganglionul geniculat, marele nerv pietros superficial, nervul vidian, ganglionul sfenopalatin și nervul lacrimal.

d) Reflexul salivar anterior are ca zonă reflexogenă (2/3 anterioare ale mucoasei linguale) în teritoriul trigeminal, calea aferentă este trigeminală prin nervul lingual și facială prin nervul coarda timpanului, dar calea eferentă este de nerv facial cu sinapse în ganglionii submaxilar și sublingual de unde fibrele postganglionare inervează glandele omonime.

ETIOPATOGENIA DURERILOR TRIGEMINALE

Durerea trigeminală este un tip de durere cu totul particulară și cu o patogenie foarte complexă și încă incomplet elucidată. Etiologia și patogenia durerii trigeminale nu se pot discuta decît după o corectă precizie terminologică și care este următoarea :

Nevralgia trigeminală propriu-zisă („primitivă“ sau „idiopatică“) este termenul rezervat durerilor care întrunesc următoarele cinci criterii : să fie paroxistice, provocabile, unilaterale, localizate strict în teritoriul trigeminal și neînsoțite de semne de suferință organică ținînd de trigemenul motor sau senzitiv sau de alte semne neurologice.

Nevraglia trigeminală simptomatică („secundară“) este termenul atribuit cazurilor care reproduc caracterele durerilor din nevralgia trigeminală propriu-zisă dar în care pot fi revelate totuși semne de suferință organică trigeminală (zone de hipoestezie în teritoriul trigeminal, diminuare de reflex cornean etc.) și în care, la operație, la examenul radiologic sau la necropsie se poate revela o leziune sau un factor iritativ trigeminal.

Sindromul trigeminal secundar este termenul care trebuie rezervat cazurilor în care durerea nu se identifică cu criteriile celei din nevralgia trigeminală. Cu toate că este în teritoriul nervului V, ea nu este pe primul plan al simptomatologiei dar este asociată cu semne nete de suferință organică a nervului trigemen sau a structurilor paratrigeminale.

Această clasificare poate avea o valoare practică și una didactică, dar din punct de vedere conceptual, durerea fiind considerată ca un simptom și nu ca o boală, nu poate să existe o separație netă între forma „primitivă“ (idiopatică) și cea „simptomatică“ a nevralgiei trigeminale. Discuția trebuie pornită de la ideea că este una și aceeași boală, cu diferența că în forma zisă „primitivă“ factorul etiologic și mecanismul patogenic este mai puțin evident, mai greu revelabil și de aceea ipotetic și supus criticismului.

Patogenia nevralgiei trigeminale propriu-zise („primare") nu este pe deplin elucidată, cu toate că au fost realizate însemnate progrese. Prima problemă care se pune este dacă mecanismul patogenic al nevralgiei trigeminale se produce *la nivel central* (intranevraxial) sau *la nivel periferic* (extranevraxial).

Mecanisme patogenice centrale nu au putut fi demonstrate în mod cert, dar au fost emise și susținute unele ipoteze. Astfel Kinnier Wilson (1954) considera că paroxismele dureroase din nevralgia trigeminală sînt echivalente paroxismelor motorii epileptice și că deci ar fi vorba de o formă de „epilepsie senzitivă" (Crue și colab., 1964). Un suport pentru această teorie a fost recent adus de efectul asupra durerilor trigeminale ale unor droguri antiepileptice (difenilhidantoina, tegretolul). Din acest punct de vedere, sînt interesante și observațiile lui Pennybacker (1961) de cazuri care prezentau alternativ epilepsie, dureri trigeminale și migrenă. Un alt argument în sprijinul mecanismelor patogenice centrale, și asupra căruia s-a insistat, a fost cel al asocierii de dureri trigeminale în evoluția unor cazuri de encefalomielită diseminată. Această asociere este însă rară : 0,5% în seria lui Frazier (1934), 4% în seria lui Harris (1950), 7% fiind cea mai mare incidență în seria lui Chakravorty (1966). În unele cazuri, analiza necropsică a revelat plăci de scleroză la nivelul tractului trigeminal descendent. Raritatea asocierii durerilor trigeminale cu encefalomielita diseminată, precum și faptul că în nici un caz nu au fost asociate și dureri vago-glossofaringiene nu dau o pondere suficientă pentru un suport fundamentat a unei patogenii centrale a nevralgiei trigeminale.

Încă din 1951 Norman Dott susținea că originea durerilor trigeminale este în trunchiul cerebral determinînd „ceva analog cu un scurt-circuit, astfel încît atingerea sau mișcarea sînt înregistrate în conștiență ca o durere severă". Ulterior, List și Williams (1957) considerau paroxismele dureroase ca un reflex trigeminal anormal. Mai recent, King (1967), în urma unei serii de rezultate experimentale, considera că putea să demonstreze existența în sistemul trigeminal, a unui reflex cu punct de plecare în excitații tactile a terminațiilor trigeminale, cu implicarea nucleului caudal trigeminal și calea centrifugă via rădăcinii trigeminale dorsale. El însuși afirmă însă că aceasta ar fi una dintre multiplele posibilități patogenice ale durerii trigeminale.

Mecanismele patogenice periferice sînt actualmente mult mai acreditate, mai fundamentate de fapte și deci mult mai puțin supuse criticismului.

Modalitățile patogenice pot fi multiple, dar un fapt este cert și anume că atît cu vîrsta, cît și datorită unor condiții anatomice anormale apar în diferitele segmente ale primului neuron trigeminal (ganglion Gasser, ramuri aferente, rădăcina senzitivă), alterări mai fine sau mai evidente, în special de tip *demielinizant*. La nivelul la care acest proces de denudare parțială sau totală a fibrelor, ia naștere un *fenomen de scurt-circuitare*, stabilindu-se *sinapse artificiale* între diferite tipuri de fibre adiacente, de exemplu la contactul între un axon mare, demielinizat și axoni nemielinizați care și-au pierdut teaca schwannică dar structura axonală a rămas intactă. Acest fenomen de scurt-circuitare explică producerea paroxismelor dureroase atît timp cît axonii rămîn viabili. Cînd aceștia, datorită diferiților factori, au încetat de a mai fi viabili, paroxismele încetează. Ele reapar atunci cînd, datorită persistenței acelorași factori, alte grupe axonale suferă același proces de demielinizare și reapar noi fenomene de scurt-circuitare interaxonală.

Existența acestor mecanisme de scurt-circuitare și de sinapse artificiale se datorează lucrărilor unui mai mare număr de cercetători începînd cu Granit, Leksell și Skoglund (1944), Gardner și colab. (1953, 1968), Kerr (1967) ș.a.

Este esențial de știut care sînt factorii care ar putea determina procesele de demielinizare care să favorizeze apariția de sinapse anormale și de fenomene de scurt-circuitare interaxonală.

Factorii compresivi par a fi cei mai importanți și mai frecvenți. Ei se exercită de regulă *asupra rădăcinii posterioare* și în mai mică măsură asupra ganglionului însuși. Natura factorilor compresivi este diferită : osoasă, vasculară, tumorală etc.

a) *Compresiunea osoasă* pare să aparțină ca idee lui Lee (1937) care de altfel a sugerat și faptul că o metodă de decompresiune ar putea fi eficientă. Ideea s-a dovedit fructuoasă, din ea derivînd o întreagă serie de tehnici și metode de decompresiune (Olivecrona, 1947) ; Taarnhj (1953), Gardner și Pinto (1953), Shelden (1956), Malis (1967) ș.a., asupra cărora vom reveni în legătură cu tratamentul chirurgical al nevralgiei trigeminale. Prototipul de compresiune osoasă este cel de la nivelul apexului sau a marginii piramidei osului pietros, unde o modificare a condițiilor anatomice produce *o anormală angulație* a rădăcinii posterioare, generatoare de alterări mielinice. În concepția lui Olivecrona (1941) angulația anormală la nivelul apexului pietros s-ar datora unui proces de „coborîre" a structurilor osoase ale fosei cerebrale posterioare. Acest proces se produce în mod fiziologic și treptat deoarece, odată cu vîrsta, discurile intervertebrale cervicale se micșorează prin atrofie, scurtînd deci coloana cervicală și implicit coborînd — simetric sau asimetric — fosa cerebrală posterioară. Aceste modificări anatomice sînt reale, dar fiind comune, ar fi greu de explicat de ce în astfel de condiții apare totuși atît de rar nevralgia trigeminală și de ce este în majoritatea cazurilor unilaterală, sau implicînd numai o ramură. Gardner și colab. (1956) pe un studiu radiologic a 130 cazuri de nevralgie trigeminală, au putut arăta că de partea în care apexul era mai înalt, incidența nevralgiei era de trei ori mai mare. Demineralizarea poate implica nu numai apexul și marginea osului pietros, ci și impresiunea bazilară. Analiza radiologică a arătat că în majoritatea cazurilor osul pietros de partea dreaptă era mai ridicat, ceea ce concordă cu predominența durerilor de partea dreaptă, și că demineralizarea ar fi datorită modificărilor din perioada postmenopauză, ceea ce ar explica predominența pentru sexul feminin de vîrstă mai înaintată. Malis (1967) pe o serie de 43 cazuri operate în scop decompresiv, a găsit în mod constant o bandă de fibre conjunctive încrucișînd rădăcina posterioară între clinoida anterioară și suprafața anterioară a aripii osului pietros, lateral de apex. Decompresiunea efectuată prin secționarea acestor fibre a avut în mod constant rezultate favorabile asupra durerilor.

b) *Compresiunea vasculară.* Încă din 1934 Dandy a atras atenția asupra importanței factorului de compresiune vasculară în patogenia nevralgiei trigeminale apreciind frecvența acestuia ca fiind între 30—40%. În cazurile lui Dandy rădăcina senzitivă apărea compresată de un anevrism al arterei bazilare în 2,8% din cazuri, de către un angiom cavernos în 2,3%, o compresiune arterială în 30,7% și una venoasă (vena pietroasă) în 14%. Din aceste observații ale lui Dandy nu rezultă însă o corelație etio-patogenică directă, deoarece el nu a intervenit în nici un caz asupra anomaliei vasculare, ci a practicat secționarea rădăcinii posterioare. Ulterior, Gardner

(1962) într-o serie de 18 cazuri cu abord prin fosa cerebrală posterioară a găsit în 6 cazuri o ansă arterială compresînd nervul.

O altă posibilitate de compresiune vasculară a fost propusă de către Kerr (1967) pe baza situației anatomice a arterei carotide interne direct sub ganglion și emergența rădăcinii posterioare. Datorită unei anomalii anatomice, nu peretele osos, ci un strat subțire de țesut conjunctiv separă artera de ganglion și emergența rădăcinii, astfel încît pulsațiile arteriale se transmit acestora. Dar Kerr nu susține ferm că există o relație patogenică directă între paroxismele dureroase și pulsațiile transmise ale carotidei interne sau ale oricărei alte anomalii vasculare, ci că aceștia sînt factori care, la bolnavi vîrstnici, contribuie la deteriorările mielinice și în final la fenomenele de scurtcircuitare interaxonală.

În 1976 Jannetta, utilizînd tehnica chirurgicală sub microscop operator bilateral, publică rezultatele anomaliilor vasculare găsite la analiza a 100 cazuri. Dintre acestea, în 82 exista o compresiune-distorsiune a arterei cerebeloase superioare, în 4 cazuri a arterei cerebeloase inferioare, în 2 cazuri malformație arterio-venoasă și în 2 cazuri compresiune venoasă, toate la nivelul zonei de penetrație a rădăcinii posterioare în trunchiul cerebral.

c) *Compresiunea tumorală*. În mod obișnuit, compresiunea tumorală produce o nevralgie trigeminală de tip secundar, dar există totuși cazuri relatate în care unele tumori situate în fosa cerebrală posterioară au indus dureri de tip nevralgie trigeminală primitivă. Dintre acestea, în primul rînd se situează tumorile epidermoide, tumori benigne, cu evoluție foarte lentă și prin însăși structura lor producînd doar o ușoară compresiune. În seria de 100 cazuri a lui Jannetta (1976) au existat 2 cazuri de neurinom acustic și un caz de meningeom.

Factori de altă natură decît compresivă au fost considerați că pot induce dureri faciale de tip nevralgie trigeminală primitivă. Astfel, încă din 1948 Wolff a sugerat că ar putea exista o *hipoxie prin ischemie* în diferite segmente ale căilor trigeminale. Într-o serie de experiențe Wolff (1963), a putut observa că unele droguri vasoconstrictoare declanșează sau agravează durerile, în timp ce vasodilatatoarele le diminuă sau le suprimă.

Corelațiile patogenice cu *arterioscleroza* au fost semnalate încă din 1938 de către Lewy și Grant. Caracterul de elongație și tortuozitate arteriosclerotică, capabil să stabilească contacte anormale cu diferite segmente trigeminale, nu putea însă explica nici unilateralitatea durerilor și nici, mai ales, predominența pentru sexul feminin. Totuși Jannetta (1976) sugerează că acest din urmă fapt s-ar putea datori dimensiunilor mai mici ale fosei cerebrale posterioare la femeie decît la bărbat astfel încît o ansă a arterei cerebeloase superioare în sens orizontal, nu mai este aptă să se dezvolte lateral și astfel dezvoltă un efect compresiv la nivelul unghiului pontocerebelos.

Studii mai mult sau mai puțin convingătoare asupra corelațiilor patogenice între durerile din nevralgia trigeminală și arterioscleroză au mai fost efectuate de către Döring și Magoun (1951), Schaltenbrandt (1953), Weber (1960) ș.a.

Patogenia nevralgiei trigeminale secundare („simptomatice"), ca și cea a *sindromului trigeminal secundar* implică existența și revelarea unei leziuni cauzale bine și precis definite, aptă să modifice caracterul durerilor și apariția semnelor de suferință organică în sistemul trigeminal.

Natura acestor leziuni este variată, dar în special tumorală, vasculară, inflamatorie, traumatică sau de alt tip. Frecvența globală a acestor modalități este apreciată la 14% pentru nevralgia trigeminală simptomatică, și la 4% pentru sindroamele trigeminale secundare, procentaje raportate la totalul durerilor trigeminale.

Leziunile tumorale pot fi situate fie în fosa cerebrală mijlocie, fie în fosa cerebrală posterioară.

Tumorile din fosa cerebrală mijlocie sînt fie schwannoame (neurofibroame) de ganglion Gasser sau/și de rădăcină posterioară, fie meningeoame în cavum Meckelii, fie tumori epidermoide, mai rar tumori de altă natură. Frecvența lor este mult mai mică decît a celor situate în fosa cerebrală posterioară.

Schwannoamele (sau neurofibroamele), cu toate că sînt cele mai comune apar relativ rar, și numai în mod excepțional produc dureri de tip nevralgie trigeminală. Tumoarea ia naștere la joncțiunea ganglio-radiculară și se poate dezvolta atît în fosa cerebrală mijlocie cît și în cea posterioară. Durerile, dacă există, au caracter difuz în regiunea temporală cu iradieri frontale sau cervicale, și de regulă nu sînt de tip nevralgic (Rasmussen, 1965). În seria lui Jefferson (1955) cu 7 cazuri personale și 26 din literatură, în un singur caz existau dureri nevralgice, iar în seria lui Schisano și Olivecrona (1960) cu 20 de cazuri personale și 46 din literatură, numai în 2 existau dureri nevralgice. Faptul clinic dominant este o hipoestezie mai mult sau mai puțin întinsă în teritoriul trigeminal și o discretă pareză de trigemen motor. Totuși au fost semnalate cazuri de neurinoame în care dureri faciale paroxistice au fost primul simptom. Astfel, Seeger (1963) semnalează un total de 9 cazuri, iar Giovanelli și colab. (1963) un singur astfel de caz.

Meningioamele care se dezvoltă în cavum Meckelii pot invada ganglionul și rădăcina posterioară. Foarte rar produc dureri trigeminale paroxistice și provocabile, ca în cazurile relatate de Love și Woltman (1942) sau de Ver Brugghen (1952). După Rasmussen (1965), aceste tumori provin fie din peretele sinusului pietros superior, fie din dura-mater de pe marginea osului stîncii temporale. În stadiile inițiale pot să apară dureri de tip nevralgie trigeminală, cu remisiuni spontane, dar ulterior durerile devin atipice și apare hipoestezie sau perestezii în special pe teritoriul primelor două ramuri trigeminale.

Tumorile epidermoide există extrem de rar ca tumori paratrigeminale și mai frecvent cu sediul în unghiul pontocerebelos.

Tumorile din fosa cerebrală posterioară au o incidență mult mai mare în determinismul durerilor trigeminale secundare în comparație cu tumorile situate în fosa cerebrală mijlocie. Tipurile tumorale cele mai frecvente sînt următoarele :

Tumorile epidermoide, frecvent chistice, ocupă primul loc în această categorie nu atît prin o mai mare frecvență, cît prin faptul că, dintre toate celelalte tipuri tumorale, ele reproduc cel mai frecvent dureri de tip nevralgie trigeminală primitivă, care în unele cazuri constituie și unicul simptom, cel puțin în stadiile incipiente. Localizarea epidermoidelor în fosa cerebrală posterioară poate fi în unghiul ponto-cerebelos sau juxta-pontin. În opoziție cu afirmația lui Olivecrona (1949) că durerea este de regulă localizată în teritoriul ramurei mandibulare, majoritatea statisticilor arată că durerile depășesc teritoriul unei singure ramuri și cuprind de regulă întreaga arie inervatorie trigeminală.

Dat fiind că nevralgia trigeminală „primitivă“ apare de regulă în a IV-a sau a V-a decadă de viață, apariția ei la vîrstă tînără ar fi un semn patognomonic de existență a unui epidermoid în unghiul ponto-cerebelos (Olivecrona, 1949).

Neurinoamele acustice au fost semnalate încă de către Dandy (1929) ca fiind apte să producă dureri trigeminale, dar în aceste studii este utilizată o terminologie ambiguă. Ulterior, Revilla (1947) reluînd cazurile lui Dandy, identifică 11 cu dureri de tip „tic dureros“ al feței. După Cleveland și Garvey (1953) incidența durerilor faciale de tip nevralgic induse de neurinoame acustice este între 1,6—11%, dar în propria lor serie de neurinoame acustice, durerile faciale nu au avut un caracter nevralgic. În seria lui Rasmussen (1965), din 77 cazuri de neurinoame acustice, în 18% existau dureri faciale (tipul nevralgic și cel nenevralgic fiind aproape egal ca incidență), dar în 66% exista hipoacuzie și în 77% amețeli și tulburări de echilibru). În majoritatea cazurilor exista o hipoestezie mai mult sau mai puțin întinsă în hemifața ipsilaterală. Ca rarități, sînt citate în literatură cazuri de neurinoame acustice cu dureri nevralgice trigeminale controlaterale (Parker, 1937; Thurel, 1961), precum și cazuri în care nevralgia trigeminală tipică era primul simptom al unui neurinom acustic (Egorov, 1962).

Meningeoamele cu localizare în fosa cerebrală posterioară produc în mai puține cazuri dureri tipice de nevralgie trigeminală, deoarece ajung în stadiul operator la dimensiuni mai mici decît neurinoamele. De regulă sînt concomitent implicați și nervii VII și VIII. Ca și în cazurile de neurinoame, există posibilitatea de apariție de dureri paroxistice controlaterale (Hamby, 1947).

Tumori endocraniene fără contingență directă cu sistemul trigeminal pot produce dureri hemifaciale de tip nevralgic tipic sau atipic. Astfel de cazuri au fost relatate de Seeger (1963) într-un caz de craniofraingeom supraselar, de Jefferson (1953) și de Tönnis și Kreissel (1951), Koreișa (1962) de adenoame hipofizare cu extensie supraselară. Există însă și cazuri sporadice de glioame cerebrale cu diferite localizări la distanță de sistemul trigeminal și care pot induce, în mod cu totul excepțional, dureri de tip nevralgie trigeminală ipsilaterală sau controlaterală, probabil prin hipertensiunea intracraniană. Probabil că tot astfel s-ar explica și durerile de tip trigeminal din unele cazuri de stenoză apeductală și care se pot ameliora sau dispare după drenaj lichidian. În clinica de Neurochirurgie din București au existat dureri de debut de tipul nevralgiei trigeminale într-un caz de oligodendrogliom parietal, precum și în trei cazuri de glioame de nuclei bazali.

Alte tipuri tumorale. Tumori maligne nazo-faringiene (carcinoame și mai rar sarcoame), invadînd destructiv baza craniului, pot implica trigemenul fie via foramen ovale, fie via foramen lacerum, fosa pterigomaxilară și sinusul sfenoidal. În evoluția acestor tumori, trigemenul este implicat în 70% din cazuri, cu dureri de regulă de tip nenevralgic, hipoestezie în teritoriul trigeminal și frecvent alte semne neuro-oftalmologice în funcție de modul de invadare tumorală.

Metastaze au fost semnalate în sinusul cavernos (Jefferson, 1953) sau în ganglionul Gasser (Meacham și Hollbrook, 1954; Rasmussen, 1965).

Leziuni vasculare. Ca factori etiologici, leziunile vasculare sînt relativ rare și de următoarele tipuri :

Anevrisme saculare mari ale arterei carotide interne implicînd sinusul cavernos sau cavum Meckelii. În seria lui Jefferson (1953) durerile erau în majoritatea cazurilor în teritoriul ramurii oftalmice și însoțite de hipoestezie și frecvent de semne oftalmologice. În seria lui Rasmussen (1965) în 22% din cazuri existau dureri faciale (de tip nevralgic în 1/3 și nenevralgic în 2/3 din cazuri), de asemenea cel mai frecvent în teritoriul ramurei oftalmice. În marea majoritate a cazurilor existau și semne oculare și neurologice corespunzătoare.

Malformații arterio-venoase de mari dimensiuni localizate variat în fosa cerebrală posterioară produc în majoritatea cazurilor dureri trigeminale de tip nevralgic, mai rar dureri faciale atipice.

Anevrisme de arteră bazilară produc în mod excepțional dureri trigeminale de tip nevralgic și care de regulă se însoțesc de spasm hemifacial.

Leziuni parazitare. Cu totul excepțional, se citează ca rarități clinice. Autori brazilieni (Tenuto și colab., 1963) au semnalat 2 cazuri de *cysticerci* în ganglionul Gasser.

Leziunile inflamatorii pot fi factori cauzali atît în sistemul trigeminal periferic, cît și în cel central.

În sistemul trigeminal periferic, *arahnoiditele* de fosă cerebrală posterioară pot determina dureri trigeminale paroxistice în special la tineri, sub vîrsta de apariție uzuală a nevralgiei trigeminale primitive. Arahnoidita poate fi localizată fie în unghiul ponto-cerebelos, fie juxtapontin.

Infecția *virală herpetică* induce un sindrom dureros hemifacial particular („Disestezia postherpetică" sau „Nevralgia facială postherpetică") care este uneori, dar care nu trebuie confundată cu nevralgia trigeminală și de aceea sindromul este expus separat.

Infecțiile dentare sau ale sinusurilor pneumatice ale feței, atît de des incriminate în etiopatogenia nevralgiei trigeminale, constituie doar factori precipitanți sau de întreținere dar în nici un caz determinanți.

Leziunile traumatice constituie un factor etiologic rar în cazurile de traumatisme cranio-cerebrale complicate cu fracturi la nivelul apexului stîncii osului temporal.

Din datele expuse mai sus rezultă că, din punct de vedere etio-patogenic, corespunzător punctului de vedere clinic, există o nevralgie trigeminală propriu-zisă și una secundară, simptomatică. Analiza factorilor etiopatogenici arată însă că între aceste două forme nu există o frontieră net separabilă, unii factori se suprapun, determinînd clinic una sau alta dintre aceste două forme, în funcție de dimensiunile, topografia și modul de interferență cu sistemul trigeminal. Nu se poate deci vorbi de o nevralgie trigeminală „idiopatică", în care o leziune de orice natură, dar minoră, interferînd oricare dintre elementele sistemului trigeminal, poate induce un grad de alterări mielinice. De la o anumită amploare, aceiași factori produc leziuni mielinice mai importante și implică conductibilitatea axonală. Din una sau din cealaltă dintre aceste două modalități rezultă clinic forma zisă primitivă („idiopatică") sau cea secundară („simptomatică") a nevralgiei trigeminale.

CLINICA NEVRALGIEI TRIGEMINALE

Există reale și suficiente motive clinice și etiopatogenice pentru o expunere separată a nevralgiei trigeminale propriu-zise și a nevralgiei trigeminale simptomatice, cu o mențiune pentru caracterele clinice ale sindromului trigeminal secundar.

Nevralgia trigeminală propriu-zisă („primitivă", „idiopatică") *are ca unic simptom durerea* care trebuie să aibă următoarele cinci caracteristici : paroxistică, provocabilă, limitată strict la aria trigeminală, fără semne de suferință trigeminală organică și fără dureri reziduale în perioadele interparoxistice.

Paroxismele dureroase durează cîteva secunde sau cîteva minute, au caracter de salve debutînd cu intensitate maximă și terminîndu-se abrupt, fără a lăsa vreo durere sau senzație reziduală. Bolnavii descriu paroxismele dureroase ca „lovituri de cuțit" sau ca „șocuri electrice" ori „lovituri date cu fierul roșu" sau alte descrieri asemănătoare pentru a le marca violența și faptul că, *fără gradație*, debutează brutal și se termină brusc. Cu toată violența durerilor, majoritatea bolnavilor le pot descrie ca fiind *superficiale*, adică implicînd tegumentele și mucoasele feței și nu structurile profunde (musculare și osoase). Paroxismele dureroase nu se succed cu o anumită regularitate : pot surveni în crize frecvente în decursul zilei sau al unei nopți, mai rar sub formă de paroxism izolat și se repetă — de regulă sub aceeași formă — după intervale libere de cîteva zile, săptămîni sau luni, în mod excepțional la mai mult de un an. Violența paroxismelor dureroase provoacă frecvent un rictus al feței sau un spasm palpebral ori labial ipsilateral durerii, fapt care a determinat și denumirea uzuală de „tic dureros al feței". Este posibil ca hemifața dureroasă să se congestioneze și să apară hiperlacrimație. Intervalele interparoxistice, indiferent de durata lor, sînt total liniștite, complet lipsite de orice formă de durere sau parestezie.

Durerile sînt provocabile chiar atunci cînd, în mod aparent, survin spontan. În realitate, durerile aparent spontane sînt declanșate de un stimul minim pe care bolnavul nu îl mai realizează din cauza debutului brutal și al violenței inițial maximale a durerilor. Durerile provocate au un stimul preferențial și o arie de declanșare preferențială, aceiași de fiecare dată. *Stimulul declanșator* preferențial este variabil atît ca tip cît și ca intensitate, chiar la un același bolnav. Cel mai uzual este un *stimul tactil*, de regulă minim : o fină atingere cu un fir de păr, un ușor curent de aer. În ordinea frecvenței, urmează stimulii vibratori (prin firele de păr de pe față) și cei de distorsiune în mișcările de masticație și de vorbire. Deoarece paroxismele dureroase nu sînt previzibile și bolnavul fiind terorizat de posibila lor reapariție, are tendința de a evita orice stimul bănuit a fi declanșator al durerilor. Mulți dintre bolnavi refuză astfel de a mai vorbi și mai ales de a se alimenta, slăbesc și uneori devin cașectici. Este de remarcat că stimulii dureroși nu sînt practic niciodată declanșatori, iar stimulii termici sau de presiune pot fi declanșatori de paroxisme dureroase numai dacă sînt aplicați brusc și nu treptat sau lent. *Aria de declanșare* a durerilor („trigger zone") este, din punct de vedere anatomic, o zonă limitată tegumentară sau mucoasă, care nu prezintă modificări patologice și a cărei excitare cu stimuli normali, declanșează paroxismele dureroase caracteristice nevralgiei trigeminale. Din punct de vedere fiziologic, pragul la durere este normal. Poate exista o singură arie declanșatoare, mai rar două sau multiple arii. *Sediile preferențiale* pentru trigger zone (fig. 6) sînt ariile periorale, nazolabiale și pliurile nazojugale, iar la nivel de mucoase, cea gingivală și jugală. Mai rar „trigger zone“ este localizată supraorbitar sau în aria nazo-palpebrală. Pe teritorii trigeminale, în ordinea frecvenței, zona declanșatoare este localizată în cele mai multe cazuri în teritoriul ramurii II, la puțină diferență în teritoriul ramurii III și foarte rar în cel al ramurii I. Dacă există zone declanșatoare multiple, maximum de frecvență este în teritoriul ramurilor II și III iar cel mai rar în I și III. De regulă, din „trigger zone“, durerea iradiază în teritoriul ramurei trigeminale în care aceasta este situată și acesta este uzual denumit *teritoriul primar*. Durerea poate însă transgresa în teritoriul unei ramuri adiacente și care astfel devine *teritoriul secundar*. Numai în mod excepțional, durerea generată în teritoriul ramurei III poate lăsa indemn teritoriul ramurei II și să apară în cel al ramurei I. Analiza marilor serii de nevralgii trigeminale arată însă că *nu există o relație constantă între sediul zonei declanșatoare și modul de iradiere a durerii*. Această constatare este susținută de fapte clinice și experimentale și anume că denervarea zonei declanșatoare (prin anestezie, alcoolizare sau exereză), reduce sau face să dispară temporar durerile dacă acestea iradiază în același teritoriu cu sediul „trigger zonei“ și nu le influențează dacă iradiază în alte teritorii. În același sens este semnificativ faptul că, în mod excepțional, o zonă declanșatoare poate exista și într-un teritoriu extratrigeminal (auricular, submandibular sau într-un deget, ca în cazurile lui Crue și colab., 1956). Acest tip de corelații între aria declanșatoare și teritoriul hiperalgic imprimă durerilor trigeminale un caracter de „durere referită“. Declanșarea paroxismelor dureroase implică o sumațiune spațială și temporală (Kugelberg și Lindblom, 1959). Sumațiunea spațială înseamnă că durerile pot fi provocate prin stimularea unei arii declanșatoare mai întinse de către mai mulți stimuli de intensitate mai scăzută și cu latență mai mică decît ar fi necesar pentru un stimul aplicat pe o arie restrînsă. Sumațiunea temporală înseamnă că un stimul de o intensitate mai mică trebuie să acționeze un timp mai îndelungat pentru a avea un efect declanșator.

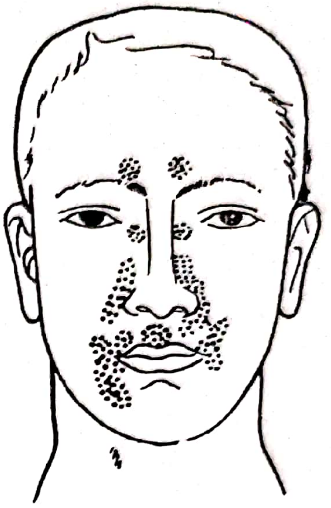


Fig. 6. — Localizările preferențiale ale zonelor declanșatoare ale durerilor trigeminale.

Localizarea durerii strict la teritoriul trigeminal este caracteristică nevralgiei trigeminale propriu-zisă („primitivă“). Durerile depășind teritoriul trigeminal trebuie considerate ca făcînd parte din grupul nevralgiilor trigeminale secundare sau al sindromului trigeminal secundar. Cu toate acestea, în unele cazuri de pură nevralgie trigeminală, durerea este descrisă ca iradiind și în regiunea auriculară și cervicală. Aceste fapte aduc în discuție concepția emisă încă din 1953 de către Wyburn-Mason și anume că unele fibre sensitive din nervul mare auricular ajung, pe calea ramurilor periferice ale nervului facial, în teritoriul trigeminal și astfel sînt implicate în durerile din nevralgia trigeminală. Blocajul chimic sau secționarea chirurgicală a nervului mare auricular poate produce suprimarea cel puțin temporară a durerilor

(Wyburn-Mason, 1953; Crue și colab., 1956), fapte însă infirmate de către Penman și Walsh (1957). Fapte asemănătoare au fost semnalate de către Crue și colab. (1956) în legătură cu participarea la durerile trigeminale a fibrelor din marele nerv occipital și de asemenea au obținut o suprimare temporară a durerilor prin xylocainizarea nervului. Chiar dacă se acceptă că la nivel intranevraxial există o interferență neuronală între neuronii trigeminali și cei ai segmentelor C_1 și C_2, rămîne totuși greu de explicat efectul blocajului periferic.

Localizarea durerilor în teritoriul trigeminal este variată: implicarea întregului teritoriu trigeminal de o parte nu este modalitatea clinică cea mai frecventă. În diferitele statistici incidența este între 10—20%, cea mai ridicată fiind raportată de către Brochner și Davis (1958) în 39% din cazurile lor. Media în cele mai importante statistici este de 17%.

Ramura oftalmică este cel mai puțin implicată: izolat în 3—4% iar în asociere cu una sau alte două ramuri în 17—30% din cazuri.

Ramura maxilară pare a fi cel mai frecvent implicată atît izolat, cît și în combinație cu alte ramuri. Atît după mai vechea statistică a lui Craig (1941), cît și după media dintre cele 16 statistici mai importante, ramura maxilară este implicată în 80%. Izolat, ramura trigeminală maxilară este sediul durerilor în 12—17% din cazuri. Ea poate rămîne nedureroasă în cazuri de nevralgii trigeminale cu implicarea ramurilor I și II exclusiv.

Ramura mandibulară este implicată într-un procentaj nu cu mult diferit de cel pentru ramura maxilară. În vechea statistică a lui Craig (1941) în 70% din cazuri iar izolat, după media marilor statistici, între 10—19% din cazuri.

Aceste procentaje variază între limite atît de mari deoarece violența durerilor face ca mulți dintre bolnavi să nu poată descrie ulterior paroxismele, cu fidelitate, teritoriul exact al durerilor, existînd tendința de a-l extinde peste limitele reale.

Predominanța de lateralitate este netă și reiese evident din toate statisticile pentru *partea dreaptă*. Incidența predominanței de partea dreaptă variază între 57—61% din cazuri. Explicația acestei predominanțe se regăsește în datele de fiziopatologie ale acestui capitol.

Nevralgia trigeminală bilaterală este foarte rară, survine în aproximativ 3—4% din cazuri. După Penman (1968) apariția de dureri trigeminale controlaterale celor inițiale trebuie considerată ca o entitate independentă, cu propriile ei caracteristici. În cazurile de bilateralitate alternativă, durerile nu depășesc niciodată linia mediană a feței. Intervalul între apariția durerilor de o parte și de partea opusă este foarte variabil, între cîteva zile, de regulă însă cîțiva ani. Cazul relatat de Harris (1948) după 67 ani este excepțional. Numai foarte rar durerile apar inițial și simultan bilateral. Seria lui Zenker (1938) de 9 din 13 cazuri bilaterale pare să nu aibă un alt corespondent în literatură.

Durerile nu sînt asociate de nici un semn de *suferință trigeminală organică*. Existența acestora pune marca diagnostică a unui sindrom de *nevralgie trigeminală secundară*. Păstrîndu-și caracterul de nevralgie trigeminală propriu-zisă („primitivă“) paroxismele dureroase pot fi însă asociate cu unele *perturbări vegetative*, ca hiperlacrimație, hipersalivație, un grad de congestie a hemifeței dureroase, fenomene care nu sugerează un caracter „secundar“ al unei nevralgii trigeminale.

Absența de dureri reziduale sau de parestezii în perioadele interparoxistice este un fapt caracteristic pentru nevralgia trigeminală propriu-zisă. Mai mult încă, există post-paroxistic, o *perioadă refractară* în decursul căreia nici un fel de stimul nu mai este apt să provoace paroxisme dureroase. Perioada refractară este cu atît mai bine constituită și de durată mai prelungită, cu cît paroxismul dureros care o precede a fost mai puternic și de o durată mai prelungită. În timpul perioadei refractare, pragul la durere este crescut.

Incidența în raport cu vîrsta. De regulă paroxismele dureroase apar în cursul decadei a V-a de viață, cel mai frecvent în jurul vîrstei de 50—53 de ani. După Rasmussen (1965) în 2/3 din cazuri primele paroxisme apar cu puțin înainte sau puțin după vîrsta de 50 de ani. În multe dintre marile statistici (Harris, 1952; Rushton și Olafson, 1965 ș.a.) această medie de vîrstă se confirmă dar în literatură există raportate cazuri cu apariția primelor paroxisme la vîrste mult mai tinere sau chiar în copilărie (Harris, 1952, la 4 ani; Barklay, 1935, la 10 ani) precum și la vîrste foarte înaintate, ca în cazul relatat de Ransohoff (1959) la 94 ani.

Incidența în raport cu sexul este net predominantă pentru sexul feminin. În general, marile statistici indică un raport de 2 :1, de 3 :2 sau de 4 :3 față de sexul masculin.

Evoluția nevralgiei trigeminale se desfășoară de regulă cu paroxisme dureroase din ce în ce mai frecvente, deci cu perioade de remisiune din ce în ce mai scurte. Dacă nu sînt rezolvate în timp util și prin metode adecvate, frecventa repetare a paroxismelor dureroase poate induce mari tulburări psihice, ajungînd uneori la automutilări sau la sinucidere.

Diagnostic diferențial. Datorită caracterelor durerilor din nevralgia trigeminală, atît de precise ca localizare și de o intensitate a paroxismelor care lasă o amintire foarte pregnantă a lor, ar fi firesc să nu se pună prea multe probleme de diagnostic diferențial. Cu toate acestea, componentul afectiv-emoțional poate modifica evocarea fidelă a caracterelor durerii, iar violența acestora este aptă să determine ignorarea de către bolnav a unor semne de suferință organică, fie trigeminală, fie de alte structuri nevraxiale. De aceea, se pun totuși următoarele probleme de diagnostic diferențial:

1. *Nevralgiile faciale atipice* sînt de fapt dureri faciale de tip nedeterminat, care nu au un caracter strict nevralgic, nu sînt strict unilaterale și nici strict în teritoriul trigeminal. Sînt dureri resimțite mai mult din structurile profunde ale feței, cu caractere mai puțin descriptibile. Nu au debutul abrupt și nici intensitate inițial maximală și nu se poate revela o arie declanșatoare a durerii. De altfel, și termenul este „nesatisfăcător dar indispensabil" (Penman, 1967) iar participarea afectivă este uneori atît de dominantă, încît au fost denumite și „dureri faciale isterice" și în consecință tratate frecvent în mod eficient cu metode psihoterapeutice.

2. *Migrena,* în unele din multiplele forme clinice, poate sugera o nevralgie trigeminală. Astfel, există o *nevralgie trigeminală migrenoasă* în care durerile sînt localizate ocular, dar au o durată de 1/2 sau 1 oră și nu există zonă sau factori declanșatori. Există de asemenea forma de „*migrenă în ciorchine*" care comportă paroxisme dureroase survenind în salve, cu debut

destul de abrupt, fără aură și fără o fază postcefalalgică evidentă. Lipsește însă o arie declanșatoare, durerea are mai curînd un caracter pulsatil decît lancinant, nu respectă strict teritoriul trigeminal și mai ales răspunde eficient la terapia vasoconstrictoare antimigrenoasă.

3. *Nevralgia („disestezia") postherpetică* se recunoaște prin existența de cicatrice postvecizuloase, deficit de sensibilitate în teritoriul trigeminal, continuitatea durerilor-parestezii care, cu toate că de apariție spontană, pot fi exacerbate de stimuli aplicați pe anumite arii.

4. *Nevralgia sfeno-palatină* (sindromul Sluder) pune unele probleme de diagnostic diferențial cu nevralgia trigeminală datorită caracterului paroxistic al durerilor de tip lancinant, mai frecvente la sexul feminin. Dar durata paroxismelor dureroase este mai lungă (10—30'), localizarea este nazo-orbitară dar cu iradieri auriculare și occipito-mastoidiene (deci depășind teritoriul trigeminal) și mai ales se însoțesc de manifestări vasomotorii și secretorii evidente : rinoree, hiperlacrimație, hipersudorație.

5. *Sindromul paratrigeminal* (Raeder) comportă dureri cu caracter și localizare trigeminală (în special ca arsură în teritoriul ramurei oftalmice), sînt paroxistice dar pe un fond de durere continuă. Există hipoestezie pe teritoriul ramurei oftalmice, o diminuare a reflexului cornean și mai ales un sindrom Claude Bernard-Horner asociat.

6. *Sindromul dureros de articulație temporomandibulară* comportă dureri cu caracter nevralgic dar neviolente, nu se suprapun pe teritoriul strict trigeminal ci mai curînd preauricular cu iradieri în unele arii trigeminale. Se adaugă simptome auriculare și mai ales loco-regionale : crepitații la nivelul articulației temporomandibulare prin malocluzie dentară.

7. *Nevralgia nazo-ciliară* (sindromul Charlin), cu toate că rar, cînd există, pune probleme de diagnostic diferențial cu nevralgia trigeminală prin caracterul brusc al apariției durerilor uneori cu caracter paroxistic. Localizarea durerilor este inițial și predominant oculară cu iradieri posibile nazale și maxilare. Se asociază însă rinoree ipsilaterală, hiperlacrimație, keratită sau ulcer cornean.

8. *Nevralgia de nerv glossofaringian* pune mai puține probleme de diagnostic diferențial prin ea însăși, cît prin frecventa ei asociere cu nevralgia trigeminală. Caracterul durerilor din nevralgia de nerv IX este, ca și cea trigeminală, paroxistică, declanșabilă, dar atît teritoriul dureros, cît și localizarea zonei declanșatoare sînt foarte diferite. În formele asociate ale acestor două tipuri de nevralgii, testul de cocainizare a ariei declanșatoare faringiene face să dispară temporar componentul de nerv IX și nu influențează durerile trigeminale.

9. *Glaucomul* produce dureri oculare care pot iradia în teritoriul oftalmic trigeminal, iar violența și caracterul lor lancinant sînt asemănătoare cu cele din nevralgia trigeminală. Determinarea tensiunii intraoculare și răspunsul la pilocarpină precizează diagnosticul.

10. *Durerile dentare violente* pot iradia din focar în teritoriul nervului mandibular, dar nu au caracter net paroxistic, sînt continue dar exacerbate de presiune dentară și focarul dentar poate fi detectat. Extirparea focarului dentar face să dispară durerile.

11. *Nevralgia de ganglion geniculat* (sindromul Hunt) în forma prosopalgică, comportă dureri faciale dar care nici nu se suprapun strict pe teri-

toriul trigeminal dar iradiază auricular și nazofaringian. Poate exista o zonă declanșatoare dar aceasta este situată la nivelul conductului auditiv extern, peretele anterior, posterior sau în profunzimea acestuia.

PRINICIPII ŞI METODE TERAPEUTICE

În rare entități clinice s-a întîmplat să existe o interacțiune atît de bogată în consecințe între patogenie și terapeutică ca în nevralgia trigeminală. Într-adevăr, în aceasta, unele aspecte conceptuale au dat naștere la metode terapeutice și tehnici operatorii și, vice-versa, eficiența unor metode terapeutice a contribuit la fundamentarea concepțiilor patogenice mai recente.

Criteriile de adoptare și de adaptare a diferitelor metode terapeutice trebuie să țină seama de multipli factori, dintre care cei mai importanți sînt următorii :

1. *Tipul de durere trigeminală.* Este necesară o anamneză corectă și detaliată în scopul de a se stabili dacă tabloul clinic este al unei nevralgii trigeminale propriu-zise („primare“) sau al unei nevralgii trigeminale simptomatice („secundare“).

2. *Stadiul de evoluție al bolii.* Selectarea metodelor terapeutice este în foarte mare măsură în funcție de faptul dacă durerile sînt foarte precoce, relativ recente, sau dacă sînt deja tardive. În ultimele două eventualități, este indispensabil a se ști dacă anterior s-au mai efectuat unele tratamente.

3. *Topografia* cît mai precisă a durerii și localizarea cît mai exactă a zonei de declanșare.

4. *Starea fizică* a bolnavului, vîrsta cronologică și vîrsta biologică, coexistența de tare sau de alte afecțiuni.

5. *Starea psihică* a bolnavului.

În funcție de aceste criterii se va putea aprecia dacă este indicat să se inițieze un tratament conservator sau dacă se impune un tratament chirurgical și, în acest caz, alegerea metodei presupuse ca optim eficientă.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

În trecutul mai îndepărtat sau mai apropiat, au fost utilizate în mod mai mult sau mai puțin rațional, numeroase droguri considerate ca fiind eficiente în nevralgia trigeminală. Astfel, se poate cita arsenicul, stricnina, aconitina și mai ales chinina (utilizată de la Fothergill — secolul al XVIII-lea și pînă la începutul secolului al XX-lea), metale (derivate de fier, cupru etc.), precum și unele droguri considerate ca specific trigeminal distructive (tricloretylen, stilbamidină ș. a.).

Actualmente, un tratament medicamentos este indicat în stadiile foarte recente, sub 6 luni și mai ales dacă acestea survin în salve rare și de o violență mai tolerabilă.

Principalele substanțe utilizate cu presupusă eficiență sînt următoarele :

1. *Vitaminele din grupul B.* Tiamina, propusă de către Rose și Jacobson (1940) nu și-a dovedit o reală eficiență. Vitamina B_{12}, introdusă

în terapeutică de către Fields și Hoff (1952) în doze de 1 000 gamma/zi a dat rezultate inconstante atribuibile mai mult ameliorării stării generale.

2. *Drogurile anticolinergice* au fost testate pe baza concepţiei că scad o stare de hiperexcitabilitate centrală. Dintre acestea, Akinetonul ar fi dat unele rezultate.

3. *Derivatele hidantoinice* au fost introduse în terapeutica nevralgiei trigeminale de către Berguignan în 1942 plecînd de la analogia sau omologarea acesteia cu epilepsia încă de către Trousseau. Este utilizat în special *difenilhidantoinatul sodic* cu o posologie variind între 200—600 mg/zi. În cazurile în care se dovedește eficient, suprimarea paroxismelor sau o marcată ameliorare survine în prima sau a doua zi, uneori pe o perioadă îndelungată, de ordinul a mai multe luni sau chiar ani. Dilantinul, în doze de 300 mg/zi trebuie administrat cît mai scurt timp posibil, deoarece la o administrare mai îndelungată își pierde eficienţa.

4. *Tegretolul*, de asemenea un drog antiepileptic, dar cu structură diferită de a hidantoinelor, este un carbamazepin. A fost utilizat ca anticonvulsivant încă din 1959, iar în tratamentul nevralgiei trigeminale din 1962 de către Blom. În comparaţie cu Dilantinul, Tegretolul este mai bine tolerat, nu are efecte secundare decît eventual minore. Pare a fi eficient nu numai în nevralgia trigeminală propriu-zisă, ci și în sindromul algic trigeminal din scleroza în plăci ca și în formele asociate cu nevralgia glosofaringiană. Posologia tegretolului trebuie adaptată individual, de regulă între 200—400 mg/zi sau între 400—800 mg/zi, excepţional 1 200 mg/zi. Efectul de suprimare a durerilor survine în primele 24 ore, după care doza trebuie redusă progresiv. Administrarea foarte îndelungată poate produce perturbări sanguine severe (anemii aplastice), tulburări renale și hepatice.

5. *Mefenesin* (Tolserol). Substanţa este un ester al acidului carbamic (Tolseram) și a fost experimentată de către King încă din 1958, dar abia în 1966 o schemă de tratament oral a fost stabilită : 1 g de suspensie la fiecare 3 ore în prima zi, cîte 2 g la 3 ore în a doua zi și cîte 3 g la fiecare 3 ore în a treia zi. Dacă durerile persistă, se poate crește doza la 5 sau 9 g la aceleași intervale pentru o durată de cîteva zile. În general este bine tolerat, cu efecte secundare minore la administrare prelungită.

METODE DE BLOCAJ CHIMIC

1. *Blocajul chimic al ramurilor periferice* (fig. 7 și fig. 8) se poate realiza cu procaină (mai mult în scop diagnostic) dar practic se utilizează alcoolizarea sau fenolizarea. Metoda era uzuală mai mult în trecut, înainte de introducerea în terapeutică a drogurilor actualmente existente (difenilhidantoina, Tegretolul, Mefenesinul) și eficiente în paroxismele dureroase iniţiale sau recente. În medie, durata anesteziei după o primă alcoolizare este de 8 pînă la 16 luni, cea mai scurtă durată fiind pentru ramura oftalmică, cea mai lungă pentru ramură mandibulară. Durata suprimării durerilor este din ce în ce mai mică, pe măsură ce se repetă blocajul. Este discutabil dacă metoda de blocaj chimic al unei ramuri periferice trigeminale poate constitui un test dacă va apare anestezie dureroasă sau parestezii intolerabile după o rizotomie ulterioară.

2. *Blocajul chimic al ganglionului Gasser* are actualmente o utilizare mult mai restrînsă decît în trecut. Metoda poate fi efectuată fie în scop diagnostic, fie în scop terapeutic.

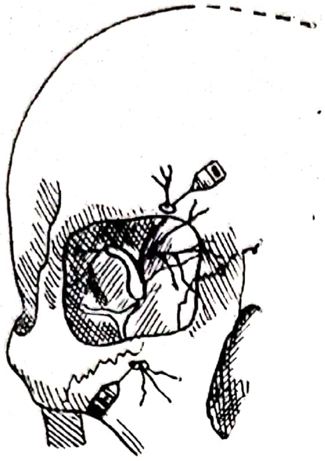


Fig. 7. — Schema tehnicii de blocaj chimic al nervilor supra- şi infraorbitar (după Finneson, 1962).

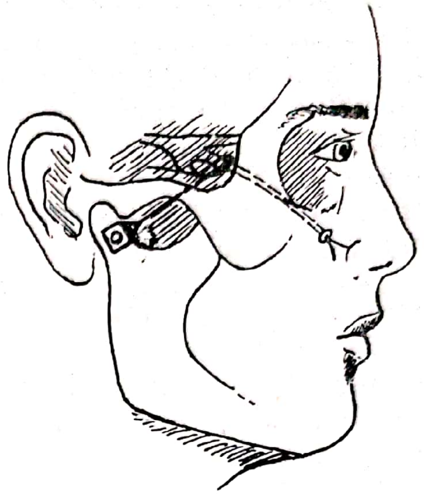


Fig. 8. — Schema tehnicii de blocaj chimic al nervului maxilar în fosa pterigo-palatină (după Finneson, 1962).

În scop diagnostic, se injectează procaină în ganglionul Gasser pentru a se diferenţia durerile faciale trigeminale de alte tipuri de dureri hemifaciale în cazuri de incertitudine diagnostică.

În scop terapeutic, metoda iniţiată de Harris (1912) şi de Härtel (1914) realizează fie o distrugere prin neuroliză definitivă gasseriană (tehnica alcoolizării), fie numai o leziune ganglionară şi retroganglionară (tehnica fenolizării sau a injectării de apă fierbinte).

Blocajul chimic al ganglionului Gasser *este indicat* în cazurile de dureri trigeminale care au depăşit un interval de 6 luni de la primul paroxism şi care nu au răspuns pozitiv la tratamentul medicamentos iniţial. De asemenea, este indicat la bolnavi deja taraţi sau inapţi prin deteriorarea fizică pentru a suporta o operaţie majoră, la bătrîni şi la cei pentru care actul chirurgical este mult prea stresant pentru a-l accepta.

Contraindicaţiile blocajului chimic gasserian sînt cazurile cu dureri recente care răspund favorabil la tratament medicamentos, cazurile cu paroxisme de foarte scurtă durată şi foarte rare, cazurile cu dureri bilaterale precum şi în sindroamele trigeminale secundare unor masive procese infiltrative tumorale, abordul ganglionar fiind practic imposibil.

Alcoolizarea ganglionară totală este urmată de suprimarea durerilor şi anestezie în întreg teritoriul trigeminal. La aceste efecte, se adaugă însă şi altele cu caracter de vicisitudini şi care sînt următoarele :

— Suprimarea durerilor este adesea numai temporară, ele pot reapare după intervale variate de cîteva săptămîni, luni sau ani.

— Suprimarea durerilor poate fi substituită de apariţia de parestezii în hemifaţa ansteziată („causalgia trigeminală", Harris), sau chiar de dureri („anestezia dureroasă"). Aceste fenomene apar destul de frecvent (în aproximativ 20—30% din cazuri) şi este posibil să fie datorate transmiterii impulsurilor dureroase prin dispozitivele mediatoare secundare din zona de interferenţă între teritoriul trigeminal şi cel al primelor rădăcini cervicale.

— Anestezia corneană favorizează apariţia keratitei, complicaţie gravă şi inevitabilă în 10—15% din cazuri, chiar dacă se iau toate măsurile de protecţie oculară.

— Difuzarea alcoolului injectat în spaţiile subarahnoidiene este posibilă chiar cu o foarte corectă tehnică. În acest fel se poate produce un blocaj chimic neintenţional al altor nervi cranieni. Nervii oculomotori sînt implicaţi în circa 2% din cazuri dar efectele sînt tranzitorii şi se remit după circa 6—8 luni. Nervul facial este implicat în circa 10% din cazuri şi paraliziile faciale se remit parţial dar în mare măsură după 4—6 luni.

În scopul evitării acestor vicisitudini au fost realizate unele progrese în tehnica de alcoolizare gasseriană. Încă din 1940 Harris a realizat o *alcoolizare gasseriană selectivă* (pentru 2/3 laterale sau 2/3 mediale ale ganglionului), iar Dogliotti (1949) a obţinut o *alcoolizare selectivă radiculară* retroganglionară. Progrese au fost de asemenea realizate prin *ghidajul radiologic* în poziţionarea corectă a acului înainte de injectarea alcoolului (Putnam şi Hampton, 1936; Penman, 1953). Ecker şi Perl (1958) au ameliorat tehnica precedentă printr-o astfel de poziţionare a capului bolnavului, încît alcoolul hipobaric să prindă numai componentele mandibulo-maxilare, cruţînd astfel repercusiunile corneene. Eficienţa acestei modificări tehnice a dat numai rezultate parţiale. O altă ameliorare a tehnicii alcoolizării ganglionare este cea a injectării picătură după picătură, sub control radiologic şi urmărind instalarea anesteziei şi diminuarea reflexului cornean.

Fenolizarea ganglionară a fost introdusă de către Jefferson în 1963. Tehnica utilizată este injectarea unei soluţii 5% fenol în glicerină, care este hiperbarică şi mai puţin difuzibilă decît alcoolul. Cantitatea injectată este de aproximativ 0,45 ml sub control radiologic, asociată sau nu cu o substanţă radio-opacă. Cu această modificare tehnică, keratita devine o complicaţie rară, durerea din momentul injectării este uşor suportabilă şi difuziunea subarahnoidiană mult mai benignă.

Injectarea de apă fierbinte la 80° a fost iniţiată de către Jaeger în 1952. Rezultatele au fost apreciate ca favorabile în 96% din cazuri. Pe lîngă eficienţă, metoda mai are avantajul că difuzarea apei în spaţiile subarahnoidiene nu are nici o consecinţă.

ELECTROCOAGULAREA GANGLIONULUI GASSER

Metoda a fost introdusă de către Kirschner în 1931 şi perfecţionată în 1933 prin realizarea unui aparat adecvat tehnicii. Procedeul consta în introducerea unui ac cu vîrf neizolat în ganglionul Gasser şi conectarea acestuia la un aparat de diatermie cu putere de 350 ma. Ulterior, Bauer (1944) a reluat tehnica cu varianta de introducere manuală a acului sub control radiologic. Tehnica conferă rapiditate dar rezultatele au fost criticabile datorită multiplelor şi gravelor complicaţii şi sechele (Tönnis şi Kreissel, 1951). Pentru aceste motive, tehnica a fost practic abandonată pînă în 1962 cînd Thiry, cu aceeaşi aparatură, dar cu un curent de amperaj mult mai redus şi aplicat pe o durată de 4—5′ sub control radiologic al inserţiei acului în ganglion, a obţinut suprimarea durerii în 100% din cazuri, mortalitate nulă, hipoestezie sau anestezie corneană în 9%, parestezii postoperatorii în 20% din cazuri şi niciodată anestezie dureroasă.

Acupunctura se recomandă în formele recente cu rezultate în jumătate din cazuri şi de scurtă durată.

METODE ŞI TEHNICI CHIRURGICALE

Neavînd intenţia de a face o trecere în revistă a vechilor tehnici chirurgicale, nu se poate omite a aminti că primele *extirpări de ganglion Gasser* au fost efectuate de către Horsley (1901) în Anglia, de către Hartley (1902) în America şi de către Bărdescu (1905) în ţara noastră. Se preferă la tineri pentru a avea o anestezie mai discretă.

Principalele tipuri de metode chirurgicale practicate actualmente sînt următoarele :

1. METODE DE DECOMPRESIUNE SAU DE COMPRESIUNE TRIGEMINALĂ

Decompresiunea trigeminală a fost iniţiată de către Taarnhøj în 1952 şi sugerată de observaţia că extirparea unui colesteatom de unghi pontocerebelos a avut ca rezultat suprimarea durerilor de tip nevralgie trigeminală. Tehnica este simplă şi lipsită de risc. Decompresiunea se realizează prin abord temporal intradural, incizia durală fiind practicată posterior de sinusul pietros pînă la porul trigeminal, adică la intrarea în fosa cerebrală posterioară. Postoperator nu apar modificări de sensibilitate în teritoriul trigeminal (deci implicit nu este posibilă anestezia dureroasă atît de redutabilă), nu există risc de keratită sau de alte complicaţii. Simplitatea şi marile avantaje ale operaţiei au îndreptăţit pe Ectors să intituleze un studiu publicat în 1953 astfel : „Taarnhøj pare că a descoperit etiologia şi tratamentul raţional al nevralgiei trigeminale". Concepţia şi tehnica lui Taarnhøj a fost reluată cu diferite variante de către numeroşi alţi neurochirurgi. Love (1954) o realizează prin abord extradural, Schwartz (1955) decompresează ganglionul şi injectează soluţie salină pentru a-l „dezveli" mai bine. Tot o variantă de operaţie decompresivă este tehnica lui Malis (1967) care ridică segmentul temporal al durei-mater şi o secţionează la nivelul ganglionului împreună cu „ o bandă constantă de fibre care încrucişează rădăcina posterioară la nivelul apexului pietros".

Compresiunea trigeminală se bazează pe concepţia că mici traumatisme ale căilor trigeminale sînt apte de a suprima mecanismele patologice care declanşează durerile trigeminale. Shelden şi colab. (1955) realizează acest lucru prin injectarea de soluţii saline în tecile durale ale ramurilor II şi III sau aplicînd microtraumatisme pe ganglion după incizie durală. Adesea survin recidive.

2. METODE DE RIZOTOMII

Rizotomia retrogasseriană se realizează prin abord temporal, fie extradural, fie intradural. Concepţia operatorie se pare că se datorează lui Spiller iar Frazier este primul realizator. Primele rezultate au fost publicate de Spiller şi Frazier în 1912. Ulterior, reluîndu-se o idee mai veche a lui Tiffany (1898), Peet a efectuat în 1918 secţionarea subtotală, diferenţiată, a rădăcinii trigeminale posterioare cu cruţarea rădăcinii motorii şi a fibrelor oftalmice (fig. 9) în scopul de a evita complicaţiile corneene. Un progres ulterior a fost efectuat abia în 1928 de către Stookey care a standardizat secţionarea diferenţiată a rădăcinii trigeminale. Aceasta înseamnă posibilitatea de a secţiona retrogasserian numai fibrele provenind din ramura trigeminală care suplează teritoriul dureros și sediul ariei declanșatoare. Operația este benignă, cu o mortalitate sub 1% ținînd de factori extraoperatori (vîrstă, grad de deteriorare fizică, tare). Nu există în principiu dificultăți intraoperatorii decît dacă au fost efectuate prealabile alcoolizări în urma cărora decolarea durei-mater să fie mai laborioasă și izolarea contingentelor de fibre mai anevoioasă. În astfel de cazuri, unele fibre pot rămîne nesecționate, ceea ce explică apariția recidivelor.

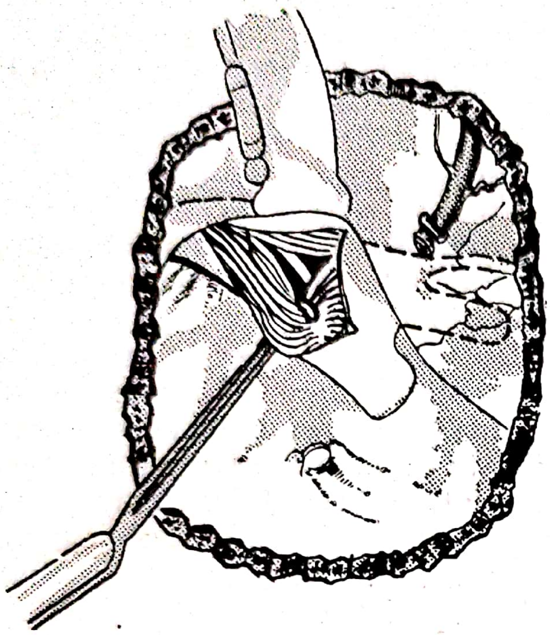


Fig. 9. — Schema operatorie a rizotomiei selective retrogasseriene.

Rizotomia juxtapontină se realizează prin abord al fosei cerebrale posterioare. Ideea aparține lui Doyen (1917) și a fost realizată de Dandy în 1932. Operația are avantaje și dezavantaje față de rizotomia retrogasseriană. Avantajele sînt următoarele :

— Poate revela eventuali factori compresivi tumorali sau de altă natură și facilitează ablația lor.

— Prezervarea rădăcinii motorii este mai ușoară și mai certă, aceasta fiind situată cîțiva milimetri mai anterior la emergența pontină.

— În caz de necesitate, oferă posibilitatea de a secționa și alți nervi cranieni eventual implicați într-un proces malign.

— Riscul apariției paraliziei faciale este mult mai mic.

— Evită complicații neurologice legate de manipularea lobului temporal în utilizarea căii subtemporale.

Dezavantajele constau în faptul că la nivel juxtapontin sistematizarea contingentelor de fibre este mai puțin netă și deci o rizotomie cert selectivă este mai îndoielnic realizabilă.

3. TRACTOTOMII LA DIFERITE NIVELE

Tractotomia trigeminală la nivel bulbar. Sjöquist a realizat prima tractotomie trigeminală bulbară la om în 1938, dar concepția operatorie este mai veche și aparține lui Riley (1927) reluată ulterior de Ranson în 1931. Operația constă în întreruperea prin secționare a fibrelor subțiri din tractul trigeminal descendent care conduc sensibilitatea profundă și dureroasă în segmentul intranevraxial al sistemului trigeminal. Tehnica operatorie este standardizată ca abord pe calea fosei cerebrale posterioare dar este discutabil nivelul și profunzimea inciziei (fig. 10). Reperele anatomice sînt obexul (cranial) și rădăcina posterioară C_2 (caudal) între care distanța este de 12 mm. La 4—5 mm sub obex, tractul trigeminal descendent este superficial, acoperit numai de fibre arcuate spino-cerebeloase. Dacă incizia este efectuată puțin sub obex, rezultă incompletă eficiență și ataxie persistentă. Majoritatea neurochirurgilor preferă un nivel mai caudal, între 7 și 10 mm sub obex și la o profunzime de 3,5—4 mm.

Operaţia are următoarele avantaje care au mare pondere :

— Exclude apariţia keratitei chiar în condiţii de totală anestezie în teritoriul oftalmic.

— Exclude apariţia paraliziei faciale.

— Paresteziile postoperatorii, dacă există, sînt tolerabile.

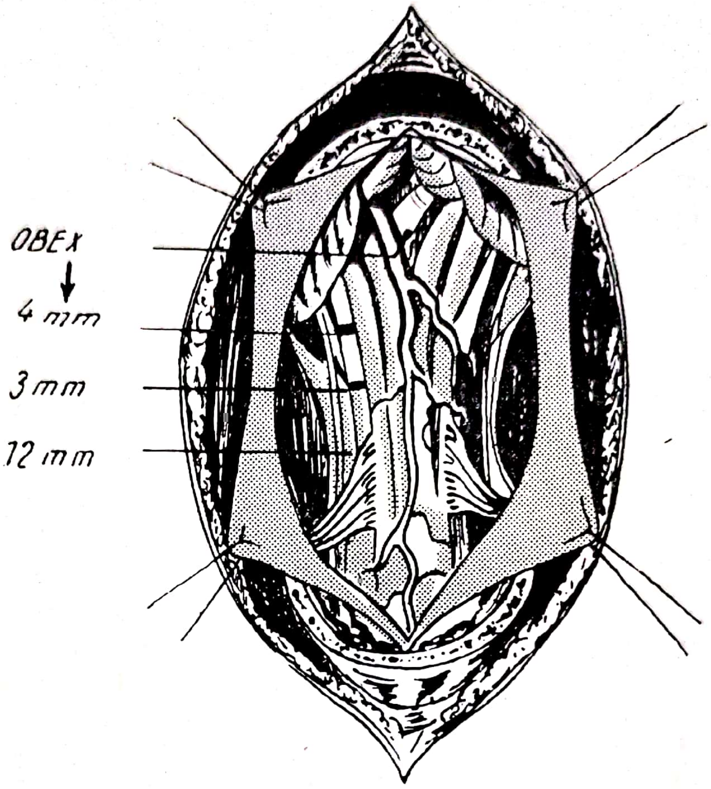


Fig. 10. — Nivelurile tractotomiei trigeminale bulbare.

— Prezervă de regulă sensibilitatea tactilă.

— Oferă posibilitatea secţionării concomitente a componentelor nervului IX în cazuri de nevralgii asociate trigeminale şi glossofaringiene.

Indicaţiile acestui tip de operaţie sînt următoarele :

— Nevralgia de ramură oftalmică trigeminală.

— Nevralgia mixtă trigeminală şi glossofaringiană.

— În imposibilitatea de a aborda regiunea temporală sau unghiul pontocerebelos în procese maligne, infiltrante.

Tractotomii la nivel pontin şi mezencefalic sînt teoretic posibile, au fost sporadic efectuate şi sînt practic abandonate, fiind grevate de o mare mortalitate şi neconferind avantaje decisive.

4. METODE STEREOTAXICE

Metode de stereotaxie au fost efectuate în dureri trigeminale mai ales de tip secundar de către Spiegel şi Wycis (1949), Monnier şi Fischer (1951), Hassler şi Riechert (1959), Wertheimer şi colab. (1969) dar pe cazuri puţine şi cu rezultate neconcludente, astfel încît eficienţa posibilă a acestor metode este încă o problemă de viitor.

Anestezia dureroasă trigeminală. Rareori (5% din cazuri), după injecția în ganglionul Gasser și mai rar după operația retrogasseriană Frazier, niciodată după operația lui Dandy sau Sjöqvist, rămîne o durere cu caracter de arsură în hemifață, cu senzația de amorțeală și tumefiere care îl supără foarte mult pe bolnav. De obicei apare la cîteva luni după injecție. Explicația plauzibilă lipsește. S-a bănuit prezența altor fibre care ar conduce durerea (prin ganglionul sfenopalatin, simpatic, rădăcinile C_2—C_3). Noi am observat că deși pacientul are o anestezie masivă mai persistă zone dispersate, difuz, mici cu prezența unei dureri neplăcute la înțepătură. De asemenea am mai observat că uneori după injecția cu alcool în ganglionul Gasser deși se obține anestezie, persistă o nevralgie mai redusă ca întindere și intensitate în teritoriul de „trigger zone“ unde și sensibilitatea păstrată și chiar prin atingerea acestei zone se declanșează o criză limitată. În concluzie noi credem că au rămas unele filete neprinse de alcool care ar da durerea. Așa se explică de ce uneori după o injecție în ganglionul Gasser, o radicotomie și mai ales o tractotomie juxtapontină face să-i treacă durerea neplăcută.

Tratament. Se va tenta o injecție în ganglionul Gasser cu alcool (poate pentru prinderea filetelor care au scăpat la prima alcoolizare) și în ultimă instanță o secțiune totală a rădăcinii senzitive a trigemenului juxtapontină.

SINDROMUL PARATRIGEMINAL (RAEDER)

Sindromul paratrigeminal, descris de Raeder în 1918 este relativ rar, în literatură fiind relatate aproximativ 50 de cazuri. Sindromul este determinat prin implicarea de către o aceeași leziune, a ramurii oftalmice a nervului trigemen și al sistemului inervator simpatic ocular. Numai o leziune situată în fosa cerebrală mijlocie și anume în spațiul paratrigeminal (între ganglionul Gasser și segmentul vertical al arterei carotide interne) îl poate produce și astfel îi conferă o marcată valoare localizatorie.

Date etiopatogenice. Mai mulți factori intervin în etiopatogenia sindromului Raeder, dar factorul comun constă în raporturile dintre fibrele simpatice oculare din lungul segmentului carotidian (dintre canal și apofiza clinoidiană anterioară) cu sistemul trigeminal. Modificări ale peretelui carotidian (anevrisme, anomalii congenitale de tipul dolicocarotidian, calcificări ale peretelui arterial), inflamații la nivelul apexului osului pietros sau traumatisme la acest nivel, mai rar tumori primitive sau metastatice ale zonei paratrigeminale, sînt factori care modifică raporturile anatomice normale. Rezultă de aci o compresiune parțială fie a ganglionului Gasser, fie a ramurii oftalmice în special de către anastomoza carotido-gasseriană, mai puțin de către fibrele adiacente nervului pietros profund, ganglionului ciliar sau arterei oftalmice.

Aspecte clinice. Se descrie *o formă migrenoasă* a sindromului Raeder, cu dureri pulsatile intense, repetitive, în special matinale și asociate cu un sindrom Claude Bernard-Horner. Salvele de crize durează cîteva zile sau cîteva săptămîni. În *forma simptomatică*, debutul este brusc dar evoluția progresivă. Se pot asocia parestezii în aria palpebrală, enoftalmie, hipotonie oculară sau hiperemie a conjunctivei bulbare.

Diagnostic. Pentru forma migrenoasă, diagnosticul se face pe bază clinică la care se asociază testele de instilație de cocaină 1% în sacul conjunctival și care nu induce midriază, sau instilație de adrenalină 1%, adrenalină care produce midriază.

Pentru forma simptomatică este necesar a se explora radiologic adecvat apexul osului pietros (de preferință în incidența Chaussé III) și de a se efectua o angiografie carotidiană. Astfel se pot revela modificări organice ale spațiului paratrigeminal sau modificări ale peretelui carotidian.

Tratament. Forma migrenoasă se tratează după aceleași principii ca și cele ale migrenei. În unele cazuri o eficiență temporară poate avea o cocainizare a ganglionului sfeno-palatin.

Forma simptomatică poate fi tratată numai prin cura leziunii cauzale (anevrism, tumoare) dacă este abordabilă chirurgical.

NEVRALGIA FACIALĂ POST—HERPETICĂ

(Disestezia post-herpetică)

Infecția cu virus varicella-zoster este frecventă începînd din a IV-a decadă a vieții și localizarea în sistemul trigeminal survine în 10—15% din cazuri. Cei doi termeni sub care este cunoscută — de „nevralgie“ și de „disestezie“ sînt la fel de valabili deoarece ambele forme pot exista, fie izolat, fie succesiv.

Date patogenice. Localizarea virusului în neuronii gasserieni este certă. Aceștia prezintă semne de inflamație cu aspect hemoragic în ganglion, există hipoestezie în teritoriul trigeminal, dar există argumente anatomopatologice tot atît de certe pentru o invazie intranevraxială. Perier și colab. (1964) au relatat cazuri tipice de encefalită virală cu manifestări trigeminale în care leziunile dominante erau în nucleul senzitiv principal trigeminal și în tractul descendent, dar și în ganglionul Gasser și rădăcina posterioară. Se pare însă că infecția virală este încă mai difuză, implicînd și structurile talamice și supratalamice.

Aspecte clinice. Teritoriul trigeminal cel mai frecvent implicat este cel oftalmic (în 95% din cazuri) și rar cel al ramurilor II și III (în 5% din cazuri). Rar sînt implicați simultan și nervii IX și X.

Clasic, se descriu trei stadii evolutive :

1. *Stadiul preeruptiv* în care apar dureri de regulă cu caracter lancinant sau de arsură preferențial pe teritoriul ramurii oftalmice, mai frecvent în zonele supraorbitară și supratrohleară. Durerile au o durată de cîteva zile și pot coexista semne infecțioase generale (cefalee, mialgii, artralgii, subfebrilitate, semne de iritație meningee). În acest stadiu, diagnosticul este foarte greu de stabilit și numai un grad de pleiocitoză și o creștere a albuminei în LCS pot fi evocatoare.

2. *Stadiul eruptiv* este ușor de recunoscut. Erupția de herpes-zoster are caracter de papule eritematoase care devin vezicule mari și care, după un episod crustos, lasă o pigmentație sau o cicatrice. Erupția se distinge de cea a herpesului simplu, ale cărui vezicule sînt mici și cu localizare preferențial perilabială. Localizarea corneană a virusului herpes-zonatos poate determina complicații grave : ulcer cornean, keratită.

3. *Stadiul posteruptiv* reprezintă adevăratul sindrom constituit. Simptomul dominant poate fi dureros sau disestezic.

Durerile au un caracter constant și calitativ sînt de arsură-înțepătoare. Pe acest fond dureros pot surveni exacerbări, fie spontane, fie provocate mai curînd de o ușoară atingere decît de presiune. Există o hipoestezie sau chiar o anestezie în teritoriul dureros și care descrește centrifug. Reflexul cornean este diminuat sau abolit.

Disesteziile survin de asemenea pe aria de hipoestezie sau de anestezie și mulți dintre bolnavi le descriu ca fiind chiar mai supărătoare decît durerile înseși.

Diagnosticul este ușor dacă stadiul eruptiv a fost clinic clar așa cum se întîmplă în cea mai mare parte a cazurilor. Dacă erupția a fost însă foarte discretă, sub forma cîtorva mici vezicule corneene sau auriculare și care au trecut neobservate, diagnosticul este îngreunat și poate rămîne mult timp ca de nevralgie trigeminală oftalmică.

Examenul de laborator devine deci indispensabil în cazuri de sindrom dureros paroxistic în teritoriul ramurii oftalmice trigeminale. În afara examenului lichidului cerebrospinal, despre care s-a amintit, în lichidul prelevat din vezicule s-a putut pune în evidență existența de corpusculi elementari la colorația cu izamină fenicată (Nicolau, 1939).

Tratament. Față de insuficienta eficiență a tuturor tratamentelor cînd sindromul este deja constituit, Penman (1968) insistă asupra *tratamentului preventiv* de imunizare contra virusului varicella-zoster, cu toate riscurile accidentale legate de vaccinare.

Tratamentul curativ trebuie să fie aplicat sub toate formele preconizate, deoarece persistența durerilor sau a anesteziei dureroase poate duce la grave deteriorări psihice și sinuciderile din această cauză nu sînt deloc rare. Remisiunile spontane sînt excepționale.

În stadiul preeruptiv, durerile pot fi sedate de analgezice obișnuite asociate cu droguri tranchilizante.

În stadiul eruptiv se utilizează, pe lîngă analgezice, pudrarea zonei veziculoase cu oxid de zinc și talc și unele rezultate s-au obținut prin aplicarea de pomadă cu 1% hidrocortizon sau prin administrarea de gammaglobulină cu o doză inițială de 10 ml intramuscular urmată de o doză de întreținere de 5 ml zilnic.

În stadiul posteruptiv, de sindrom dureros sau disestezic constituit, tratamentul este foarte complex și, după gradul de rezistență a durerilor sau disesteziilor, se utilizează tratament medicamentos, fizioterapic, psihoterapic și chirurgical.

1. *Tratamentul medicamentos* utilizează practic aceleași substanțe ca și în nevralgia trigeminală propriu-zisă și cu aceleași efecte aleatorii. Astfel, s-a obținut oarecare ameliorări cu vitamina B_{12} în doze de 1 000 gamma zilnic, Difenilhydantoin și Tegretol cu rezultate neîncurajatoare. Corticosteroizii administrați oral sau parenteral nu au nici o eficiență, dar infiltrațiile locale, la nivelul leziunii, cu 20—40 mg hidrocortizon sau 80 mg metilprednisolon cu procaină au dat unele rezultate dacă a fost aplicate precoce de la apariția durerilor sau disesteziilor.

2. *Tratamentul fizioterapic* comportă 2 metode temporar eficiente. Aplicarea de *percuție sau masaj electric* pe zona tegumentară hiperpatică a fost utilizată de către Russell (1957) cara afirmă „rezultate minunate în

multe cazuri". Un suport mai recent dar teoretic al acestei metode a fost adus de lucrările experimentale ale lui Melzack și Wall (1965) care au arătat că o stimulare masivă a fibrelor groase cu conductibilitate rapidă poate inhiba descărcările din sistemul aferent de fibre subțiri. *Radioterapia* aplicată pe ganglionul Gasser, metodă deja discreditată în tratamentul nevralgiei trigeminale, poate aduce problematice ameliorări dacă durerile sînt recente, dar se pare că valoarea ei este echivalentă cu un placebo.

3. *Tratamentul chirurgical.* Una dintre cele mai simple metode chirurgicale pare a fi și cea mai eficientă și anume *excizia tegumentelor afectate* de erupția herpetică. Metoda a fost aplicată după variate tehnici. În cele mai multe cazuri s-a procedat la efectuarea unui lambou cutanat circumscriind tegumentele afectate (De Vet, 1952, 1966) sau la excizia mai mult sau mai puțin întinsă a tegumentelor (Verbiest și Calliauw, 1963) ori la practicarea unui lambou cutanat frontal cu avulsia nervilor supraorbitar și supratrohlear (Tindall și colab., 1962). Rezultatele au fost temporar bune într-un număr limitat de cazuri, cu ameliorări de scurtă durată în altele și nule într-o proporție aproape egală. White și Sweet (1969) apreciază că rezultatele acestor tehnici se suprapun cu cele ale infiltrațiilor anestezice subcutanate. Operațiile uzuale pe trigemenul extranevraxial nu au dat rezultate satisfăcătoare Cu toată anestezia obținută, paroxismele dureroase s-au atenuat sau nu, dar în toate cazurile a rămas un fond dureros. Tractotomiile bulbare au dat de asemenea rezultate inconstante, de aceea s-a recurs la *metode stereotaxice* Încă din 1953 Spiegel și Wycis au efectuat tractotomii mezencefalice stereotaxice și au obținut suprimare sau ameliorare a durerilor pentru o perioadă de 3 pînă la 5 ani și unele rezultate au fost de asemenea obținute prin talamotomie stereotaxică în nucleii dorso-mediali.

4. *Tratamentul psihoterapic* are, după Penman (1968) o deosebită importanță. El pornește de la premisa că afecțiunea este mult mai frecventă la oameni care și-au încetat activitatea sau care sînt inadecvat inserați social ori convinși că persistența durerilor este datorată unui cancer.

NEVRALGIA DE NERV GLOSSOFARINGEAN

Nevralgia de nerv glossofaringean este un sindrom rar, în literatură fiind relatate cazuri izolate sau în număr restrîns. În comparație cu nevralgia trigeminală, incidența în marile statistici variază între 1 : 70 și 1 : 100.

Descrierea princeps a sindromului pare să aparțină lui Weisenburg (1910), dar o semiologie mai exactă și un tratament mai eficient se regăsesc în cele trei cazuri relatate de Sicard și Robineau (1920), sub denumirea de „algie velo-faringee". În anul următor (1921), atît Harris cît și Siebert relatează noi cazuri sub denumirea actuală de „nevralgie glosso-faringeală", dar cum în mod frecvent sînt implicate și componente vagale, White și Sweet (1969) consideră mai corect termenul de „nevralgie vagoglossofaringeană". Etapele pînă la stadiul actual al terapiei nevralgiei de nerv glossofaringean mai sînt jalonate de contribuțiile importante ale lui Adson (1924), Dandy (1927), Stookey (1928), Reichert (1934), Kunç (1965) ș.a.

Date fiziopatologice. Nervul glossofaringean este un nerv mixt. Componentul motor inervează mușchii stilofaringieni cît și ai pilierilor anteriori și posteriori. Componentul senzitiv este complex și supus variațiilor individuale astfel încît este dificil a se delimita arii precise. Fibrele glossofaringiene și vagale au ca arii senzitive treimea posterioară a limbii, pilierii amigdalieni, faringo-laringele, urechea medie, canalul auditiv extern precum și o zonă restrînsă anterior și posterior de ureche. Durerea din nevralgia glossofaringeană poate să survină în oricare dintre aceste teritorii, să rămînă constant cantonată, sau să iradieze în oricare dintre ariile menționate. Este de menționat de asemenea rolul secretor asupra glandei parotide.

Există o formă de *nevralgie glossofaringiană primitivă*, în care nici o leziune anatomopatologică nu poate fi demonstrată. Există însă un număr relativ restrîns de cazuri (15—20%) de *nevralgie glossofaringeană secundară* și care poate fi determinată de leziuni sau factori demonstrabili sau plauzibili, cu localizare intracraniană sau extracraniană. Există următoarele posibilități etiologice :

— Tumori (neurinoame) ale nervului glossofaringean sau tumori endocraniene de vecinătate care să irite sau să comprime nervul.

— Tumori extracraniene, cel mai frecvent adenocarcinoame, ale amigdalelor sau ale mucoasei rinofaringiene.

— Procese inflamatorii sau infecțioase localizate (amigdaliene) sau difuze, acute (abcese) sau cronice (arahnoidite).

— Procese malformative : hipertrofii ale proceselor stiloide (Eagle, 1937) sau mai frecvent calcificări ale ligamentului stilohyoid (Graf, 1959). Au fost citate cazuri de anevrisme carotidiene sau de mari ateroame de arteră vertebrală (Brihaye și colab., 1956) care prin compresiune pot produce demielinizări în traiectul intracranian al nervului.

— Traumatisme ale fosei amigdaliene (Voris și Bakody, 1945), constituie un factor etiologic rar.

Forma primitivă și forma secundară a nevralgiei glossofaringiene prezintă particularități atît în aspectele clinice cît și în principiile terapeutice.

CLINICA NEVRALGIEI GLOSSOFARINGIENE PRIMITIVE

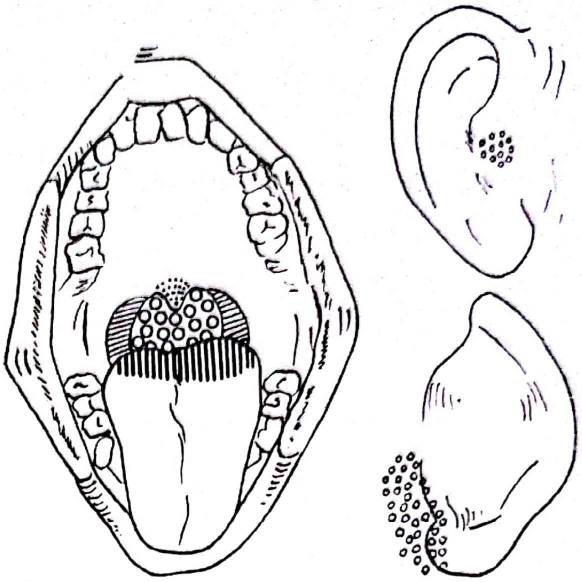
Nevralgia glossofaringeană primitivă este mai frecventă de partea stîngă, în mod cu totul excepțional bilaterală și implică în mod practic egal ambele sexe. În 50% din cazuri apare sub vîrsta de 50 de ani.

Prototipul clinic are următoarele componente :

Durerea este simptomul major. Ea survine brusc, sub formă de crize paroxistice violente, atroce, în salve repetitive de scurtă durată (cîteva minute) și se termină tot atît de abrupt. Calitativ, durerea este descrisă fie ca lancinantă, fie ca durere arzătoare, fie ca senzație de șoc electric. În unele cazuri durerea pare a fi mai violentă decît cea din nevralgia trigeminală (Bues, 1963). De la aceste caractere ale durerii există însă numeroase excepții : ea poate fi precedată de senzații diferite (Rushton, 1966 ; Okonek, 1948) ; de asemenea există cazuri în care debutul este fără violență, slab ca intensitate sau ca o simplă senzația de disconfort (Bohm și Strang, 1962 ; Bues, 1963).

Localizarea durerii în forma clasică este la baza limbii, regiunea amigdaliană, cu iradieri spre timpan, unghiul mandibular și regiunea submaxilară. În *forma faringeană* durerea este localizată net în regiunea amigdaliană, iar în *forma timpanică* sau *otică* există dureri auriculare profunde sau

Fig. 11. — Ariile declanşatoare în nevralgia glosofaringiană.



dureri paroxistice în conductul auditiv extern (Erickson, 1963) de regulă fără zonă declanşatoare. În marile paroxisme, durerea poate iradia la nivele inferioare faţă de ariile descrise.

Frecvenţa crizelor dureroase este variată. De regulă, după primul paroxism, următoarele crize survin după cîteva săptămîni sau luni, rar după cîţiva ani. Ele au o durată mai prelungită decît prima, şi survin în salve în special nocturne.

Intervalul interparoxistic este asimptomatic, după criză nerămînînd nici o durere de fond sau vreo senzaţie particulară.

Modul de apariţie şi de declanşare al paroxismelor dureroase. Numai în puţine cazuri crizele dureroase survin în mod aparent spontan, în special cînd este vorba de crizele de debut. Este însă mai probabil că bolnavul, surprins de brusca violenţă a durerilor, nu realizează modul lor de declanşare.

De regulă însă, ca şi în nevralgia trigeminală, există o *zonă de declanşare* a durerilor („trigger zone") a cărei atingere induce paroxismele dureroase. În ordinea frecvenţei, aceste zone sînt baza limbii şi fosa amigdaliană, apoi faringele posterior şi vălul palatin, conductul auditiv extern şi mai rar regiunea mastoidiană (fig. 11). Precizarea mai exactă a ariei de declanşare este posibilă prin efectul anestezic local care suprimă temporar paroxismele dureroase, pentru o perioadă de aproximativ o oră.

Paroxismele dureroase pot fi induse foarte frecvent şi de acte fiziologice care implică structurile în care sînt localizate ariile de declanşare. Deglutiţia, în special a lichidelor prea calde sau prea reci este pe primul plan. Masticaţia, strănutul, tusea, suflatul nasului sau chiar deschiderea gurii pot fi de asemenea acte declanşatoare a crizelor dureroase. De aceea, bolnavul are tendinţa de a evita aceste acte : nu se alimentează, scuipă saliva în loc de a o înghiţi. Pe aceste fenomene se bazează *testul lui Garcin* de diagnostic diferenţial cu nevralgia trigeminală : în aceasta, alimentele odată introduse în gură, pot fi înghiţite, pe cînd în nevralgia de nerv glossofaringean, bolnavul introduce cu uşurinţă alimentele în gură, dar tentativa de deglutiţie declanşează paroxismele dureroase. Nu numai temperatura alimentelor şi a lichidelor, dar şi gustul acestora poate influenţa declanşarea crizelor : gustul amar, sărat sau acid ori citrin, și aproape niciodată gustul dulce. În cazuri excepționale, un stres emoțional poate constitui un factor declanșator.

Perioada refractară post-critică, în care nici un stimul nu mai este apt a declanșa paroxisme dureroase, poate dura una sau cîteva ore, dar este cu atît mai scurtă cu cît boala este în fază mai avansată.

Atitudini particulare sînt induse de durere. Unii bolnavi rămîn crispați, fijați; alții mențin capul aplecat înainte pentru a facilita scurgerea salivei și a evita deglutiția; în alte cazuri, se observă tendința de a menține capul aplecat lateral probabil în scopul de a relaxa musculatura latero-cervicală. Ca și în nevralgia trigeminală, bolnavul are tendința de a compresa digital tragusul, antitragusul sau canalul auditiv extern în scopul ușurării durerii.

Fenomene vegetative pot exista în hemifața de partea dureroasă: congestie tegumentară, uscare a mucoasei bucale, tulburări salivare.

Tulburările salivare sînt de regulă de tip hipersecreție, mai rar hiposecreție. Cu ajutorul unui sialometru fotoelectric, Kjellin și colab. (1959) au găsit o diferență de 3,8 picături/sec. la parotida de partea afectată, față de 0,3 picături/sec. de partea sănătoasă.

Fenomenele cardiovasculare sînt rare dar de regulă violente. Poate să apară bradicardie progresivă care să conducă la stop cardiac, precedat sau nu de hipotensiune, convulsii generalizate datorate ischemiei cerebrale. Aceste fenomene vegetative, inițial semnalate de Riley și colab. (1942) au fost ulterior consemnate de o serie de alți autori. În determinismul acestor fenomene au fost implicate impulsuri originare în sinusul carotidian și care — via nervului sinusal Hering — trec în nervul glossofaringean și prin ramuri comunicante, în nervul vag, creîndu-se astfel așa-numitele ,,sinapse artificiale''. Deoarece acest fenomen nu a putut fi demonstrat în toate cazurile, unii autori (Stowell și Gardner, 1952 ș.a.) implică o hipersensibilitate a nucleului motor dorsal al vagului. În aceste cazuri, de regulă traseele E.K.G. arată o bradicardie progresivă și în mod excepțional alte tipuri de anomalii.

Spasmele faciale care însoțesc durerea au fost frecvent considerate ca jacksonisme asociate, iar convulsiile care preced violența perturbărilor cardiovasculare, ca epilepsie asociată. Traseele E.E.G. nu au confirmat însă caracterul epileptic, iar modificările înregistrate au fost cel mai frecvent de tip ischemie cerebrală.

CLINICA NEVRALGIEI GLOSSOFARINGIENE SECUNDARE (SIMPTOMATICE)

Este de la sine înțeles că primul și esențialul element distinctiv este depistarea unei leziuni macroscopic vizibile dar în multe cazuri aceasta nu poate fi relevată în stadii precoce, simultan cu apariția durerilor.

Elementele semiologice distinctive sînt următoarele: a) Durerile sînt practic continue, uneori cu exacerbări paroxistice. b) Evoluție progresivă, fără perioade asimptomatice. c) Semne de suferință organică a nervului glossofaringean. d) Extinderea simptomelor la alte arii, implicînd suferința altor nervi cranieni de aceeași parte.

Dificultatea de diagnostic diferențial constă în faptul că în stadii precoce, durerile din nevralgia secundară pot avea același caracter cu cele din nevralgia primitivă. De aceea, în toate cazurile se impune un examen otorinolaringologic minuțios precum și un examen radiologic al craniului care poate depista leziunea cauzală. De asemenea se impune efectuarea unui minuțios examen neurologic în scopul de a se preciza dacă este implicat numai nervul glossofaringean sau și alți nervi cranieni.

Diagnostic diferențial. În formele clasice de nevralgie glossofaringeană primitivă sau secundară nu ar trebui să existe probleme de diagnostic diferențial. Formele atipice pun însă astfel de probleme, și acest fapt este practic valabil pentru majoritatea nevralgiilor cranio-faciale.

— Foarte dificilă este uneori diferențierea între nevralgia glossofaringeană și nevralgia de nerv intermediar (nevralgia Hunt, nevralgia geniculată). Durerea auriculară, caracteristică nevralgiei geniculate, poate exista și în nevralgia glossofaringeană, cu aceleași caractere, dar existența durerii orofaringiene nu se regăsește niciodată în nevralgia geniculată. O „trigger zone“ poate să nu existe în nici una dintre aceste două tipuri de nevralgii, dar cînd există sediul ei este în canalul auditiv extern și niciodată în orofaringe. Deglutiția, masticația, salivația nu constituie factori declanșatori în durerile din nevralgia geniculată. În formele cele mai dificil de diagnosticat s-a recurs (Rosen, 1953) la stimularea nervului Jacobson și al coardei timpanului în urechea medie.

— Iradierea durerii de la nivelul condilului mandibular spre regiunea periauriculară poate pune probleme de diagnostic diferențiale cu sindromul dureros de articulație temporomandibulară. În aceasta din urmă însă, durerile nu au caracter atît de violent paroxistic, nu există o „trigger zone“ și există crepitații la mișcările de diducție.

— Formele asociate de nevralgie glossofaringeană și trigeminală pun problema dacă există realmente coexistența de două sindroame sau dacă durerile din unul dintre acestea iradiază în teritoriul celuilalt, în special în cazurile cu dureri linguale. Se știe că în unele cazuri poate exista o oarecare suprapunere între teritoriile linguale ale nervilor V și IX. Și în aceste cazuri, posibilitatea determinării nete a unei „trigger zone“ face posibil diagnosticul.

Evoluție. În afara unui tratament adecvat, nu survin nici ameliorări nici vindecări spontane. Dimpotrivă, frecvența crizelor dureroase este din ce în ce mai mare. Dacă după primul paroxism dureros poate surveni o perioadă de liniște cu durată de cîteva săptămîni sau cîteva luni, în care timp bolnavul să se considere aparent sănătos, crizele reapar cu același caracter de bruschețe și de violență, uneori în salve, alteori cu intervale libere de durere care sînt de regulă din ce în ce mai scurte.

Tratament. Prin analogie cu nevralgia trigeminală, în trecut au fost încercate metode nechirurgicale. Anestezia zonei declanșatoare („trigger“) cu cocaină dă rezultate aleatorii și actualmente nu mai este utilizată. Ca tratament medicamentos, s-au încercat de asemenea drogurile utilizate în nevralgia trigeminală : difenilhidantoina, mephenesina și tegretolul, administrate separat sau în combinații și doze variate, dar cu aceleași rezultate ineficiente. De aceea, singurul tratament rațional și realmente eficient este cel chirurgical.

Tratamentul chirurgical de elecție este *neurotomia glossofaringeană pe cale endocraniană* inițiată de Fay (1926) și de Dandy (1927). Încercările anterioare de neurotomie extracraniană (Sicard și Robineau, 1920) nu au dat rezultate și nu se mai practică actualmente.

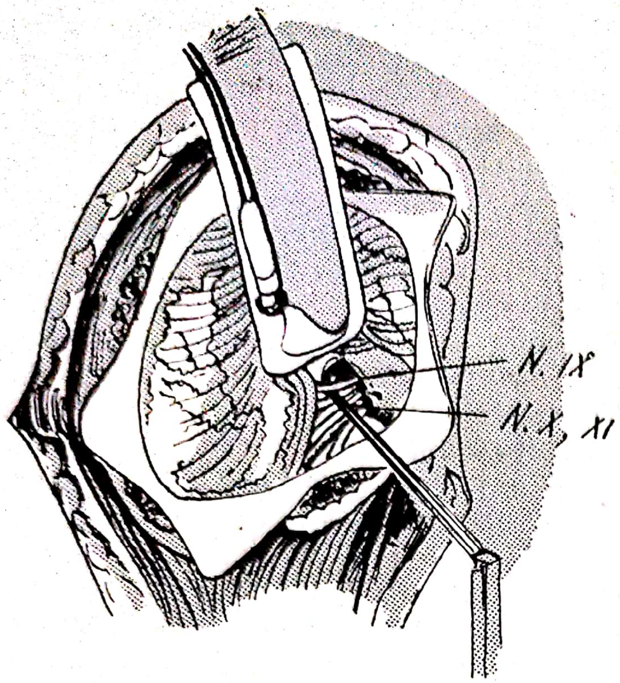


Fig. 12. — Schema operatorie de secționare intracraniană a nervului glossofaringian.

Neurotomia intracraniană (fig. 12) se practică prin abordul clasic al fosei cerebrale posterioare. După secționarea durei-mater, se deschide cisterna posterioară, se identifică cu ușurință nervii VII și VIII și, imediat mai medial și mai caudal de aceștia, nervul glossofaringean apare bine vizibil ca nerv unic, uneori ca dublu trunchi, în poziția cea mai superioară la nivelul foramenului jugular față de fibrele complexului vagal și accesoriul spinal. Cu ajutorul unei fine anse, se ancorează nervul glossofaringean și se secționează fie izolat, fie împreună cu una sau cîteva dintre fibrele cele mai craniale ale vagului, care sînt exclusiv senzitive.

Operația este practic lipsită de risc, dar există totuși unele probleme privind modul de a fi efectuată cît și asupra interpretării rezultatelor.

1. Secționarea exclusivă a nervului glossofaringean este uneori insuficientă pentru a obține suprimarea totală și definitivă a durerilor, întrucît unele forme de nevralgie glossofaringeană implică și participarea unor componente din nervul vag, nervul intermediar precum și componente simpatice. Aceste forme sînt în special cele cu dureri în ariile auriculare. În seriile mai mari de cazuri în care a fost efectuată simpla neurotomie glossofaringeană (Rushton, 1966 pe seria de cazuri din Mayo Clinic; Bohm și Strang, 1962), nu numai că nu s-a obținut în majoritatea cazurilor o completă anestezie în ariile orofaringiene, dar și rezultatele asupra durerilor nu au fost nici constante, nici de durată. Experiența acumulată arată că în special în cazurile cu dureri sau cu „trigger zone“ în ariile auriculare, *este necesar a se secționa concomitent și un număr de fibre vagale.*

2. Fenomenele secundare simplei neurotomii glossofaringeene (pareză de văl palatin, senzații dezagreabile subiective) sînt de mică intensitate și tranzitorii, ceea ce constituie unicul argument pentru limitarea operației la nervul glossofaringean.

3. Problema cea mai importantă este de a ști cît contingent de fibre vagale pot fi secționate fără repercusiuni grave. Dandy apreciază acest contingent la 1/8 pînă la 1/6. Dar chiar și în aceste condiții, reapariția durerilor în aceleași zone este previzibilă.

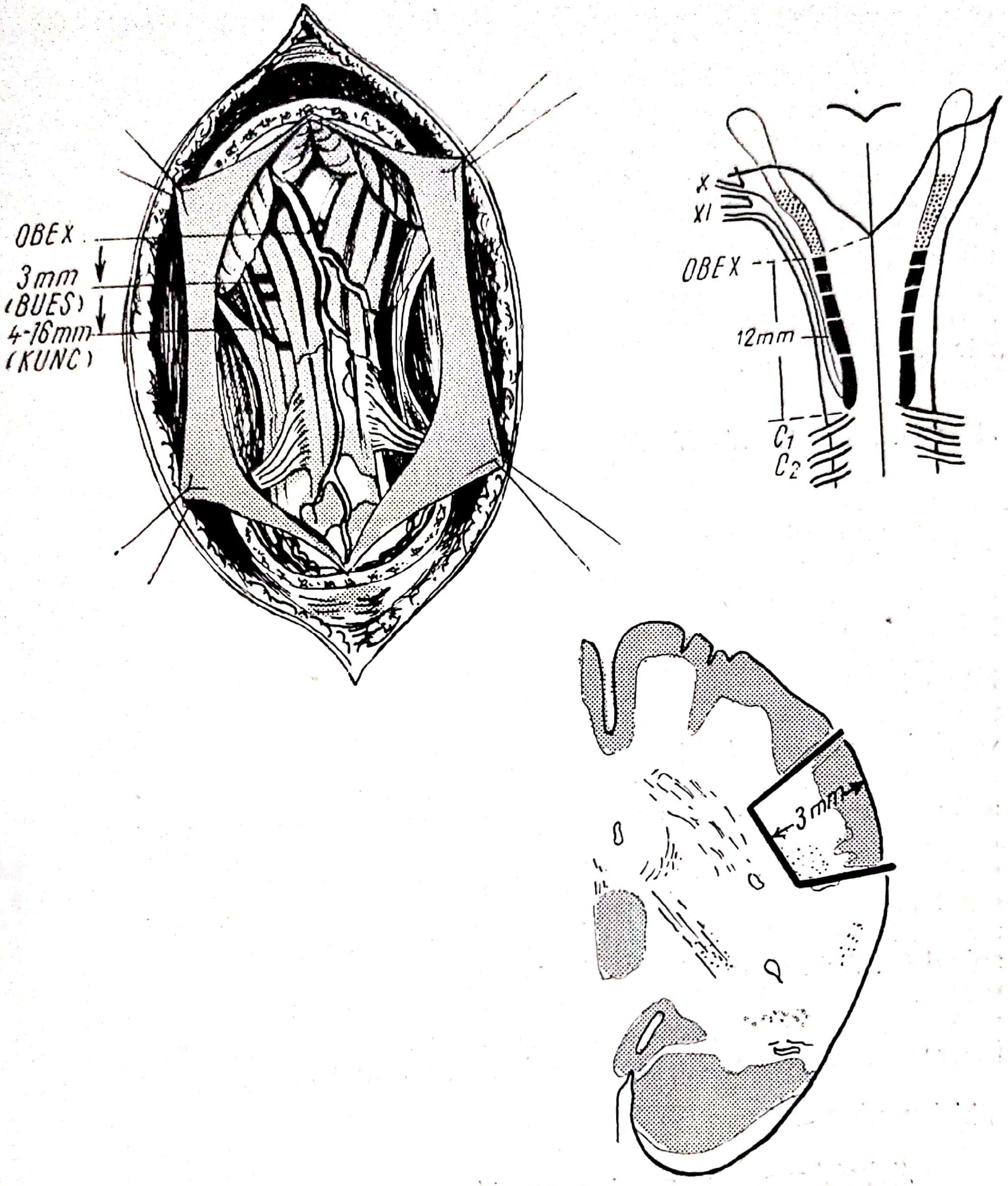


Fig. 13. — Schema tractotomiei bulbare în nevralgia de nerv glosofaringean,

4. Din faptele relatate mai sus, la care se pot adăuga și altele din experiența altor autori, rezultă că nevralgia glossofraingeană este un sindrom de patogenie mult mai complexă și depășind în multe cazuri posibilitățile de rezolvare prin neurotomie. De aceea, alte tipuri de operație au trebuit luate în considerare.

Tractotomia bulbară (fig. 13) a fost inițiată de Bues (1963) la bolnavi cu dureri auriculare iradiind în ariile amigdaliene și perfecționată de către Kunç (1954—1965) prin stimulare intraoperatorie a fibrelor glossofaringeene, vagale, mandibulotrigeminale și ale nervului intermediar în tractul descendent.

Nivelul inciziei bulbare variază de la planul obexului sau 3 mm caudal de obex (Bues) la o incizie variind între 4 pînă la 16 mm caudal de obex (Kunç) și avînd o profunzime de 3 mm (dincolo de care pot apare complicații neurologice : ataxie, incoordonare).

Tractotomia bulbară are următoarele avantaje : (1) Evită complicațiile neurotomiei (pareza de văl palatin, eventuale tulburări de deglutiție, tulburările de sensibilitate etc.). (2) Reduce considerabil procentul de reapariție a durerilor. (3) În cazurile cu dureri mai difuze, evită problemele de diagnostic diferențial între nevralgia glossofaringeană, trigeminală și de nerv intermediar, deoarece incizia implică fibrele tuturor acestor nervi.

NEVRALGIA DE NERV INTERMEDIUS (NEVRALGIA DE GANGLION GENICULAT; SINDROMUL HUNT)

Sindromul dureros cunoscut sub aceste denumiri sau altele (nevralgia de nerv facial ; otalgia geniculată ; tic dureros al coardei timpanului) este un sindrom rar și dintre cazurile relatate în literatură, numai foarte puține pot fi considerate ca atare după o selectare critică riguroasă a diagnosticului.

Individualizarea sindromului se datorează lui Ramsay Hunt, care într-o îndelungată serie de cercetări și observații clinice (1907—1937) a precizat bazele anatomice și fiziopatologice ale sistemului somestezic al nervului intermedius (Wrisberg), component al nervului facial.

Date anatomice și fiziopatologice. Nervul intermedius Wrisberg pare a fi un component vestigial în sistemul de inervație senzitivă a feței, la om față de vertebratele inferioare. Schema de organizare anatomică (fig. 14) este următoarea : neuronii de origine au sediul în ganglionul geniculat a cărui proiecție intranevraxială, împreună cu cea a nervilor IX și X, este situată între fasciculul cuneat și tractul trigeminal, coborînd pînă la nivelul spinal C_3. Aria de distribuție periferică, după Hunt, cuprinde concha auriculară, tragusul și antitragusul, canalul auditiv extern și membrana timpanică precum și, poate, o zonă retroauriculară. Dar, în fond, întregul sistem de inervație senzitivă auriculară este incert, variabil în componentele inerva-

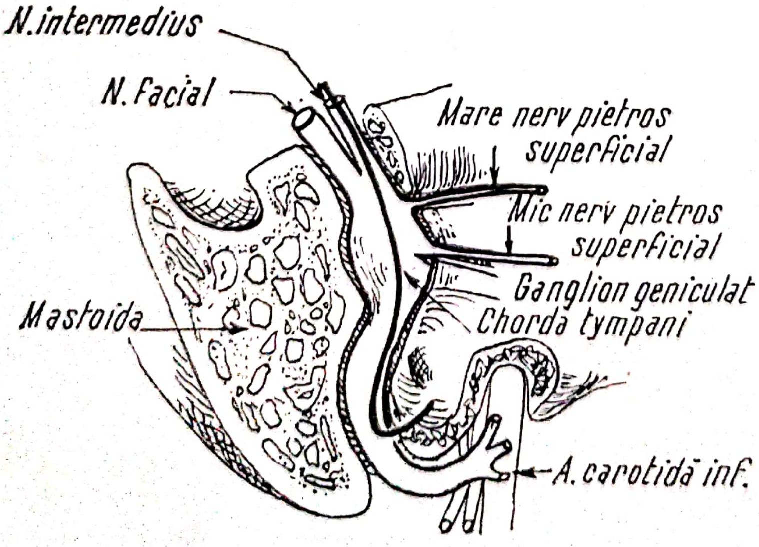


Fig. 14. — Schema topografică a nervului intermedius și a ganglionului geniculat.

torii împreună cu nervii V, IX și X, de asemenea cu caracter vestigial. Fibre vestigiale exteroceptive din nervul intermedius participă și la inervația unor arii intraorale și anume 2/3 anterioare ale limbii prin fibre via chorda tympanii, precum și palatul moale și nazofarinxul via marele nerv pietros superficial — nervul vidian — ganglionul sfenopalatin. Prin aceste complexe intercalări de fibre vestigiale și de teritorii inervatorii se explică dificultățile de diagnostic diferențial între diferite tipuri de nevralgii faciale, în special cele de nerv intermedius, glossofaringean, de ganglion sfenopalatin și chiar unele forme de nevralgie trigeminală.

Nervul intermedius mai conține și fibre proprioceptive care, via ramurilor motorii ale nervului facial, conduc impulsuri din mușchii faciali, ceea ce ar explica durerile cu caracter profund din unele nevralgii faciale atipice (Kerr, 1962).

Din punct de vedere fizio—patologic, există o formă zisă „primitivă" de nevralgie de nerv intermedius, o formă „secundară" în care există un factor potențial determinant (virotic sau inflamator, dentar ori nazofaringean), precum și una „reflexă" în clasificarea inițială a lui Hunt.

SINDROMUL CLINIC

În nevralgia „primitivă" de nerv intermedius există două forme clinice:

1. *Forma otalgică* cu crize paroxistice dureroase, cu caracter lancinant, și localizate în canalul auditiv extern, parte din conca auditivă și eventual o zonă anterior sau posterior de ureche. În unele cazuri, dureri cu același caracter paroxistic pot iradia fie în teritoriul trigeminal, fie în arii occipito-cervicale. Aceste dureri extrateritoriale se pot explica fie prin anastomozele cu marele nerv auricular sau nervii occipitali (din plexul cervical), fie datorită proximității reprezentării intranevraxiale a nervului intermedius cu cornul medular dorsal $C_2—C_3$.

2. *Forma prosopalgică*. Durerea este resimțită cu caracter de durere profundă în față și iradieri în ureche, mai rar în nazofaringe și în limbă.

În nevralgia de nerv intermedius, o „trigger zone" poate fi detectată mult mai rar decît în nevralgiile de nervi V și IX. Cînd există, sediul ei este pe peretele anterior sau cel posterior al conductului auditiv extern ori în profunzimea acestuia.

În nevralgia „secundară" de nerv intermedius durerile au mai puțin caracterul paroxistic și tind a fi continue. Frecvent apar erupții veziculoase de tip zosterian pe conductul auditiv extern sau pe timpan și uneori se asociază alte semne de organicitate ca pareze faciale periferice, hipogueuzie în 2/3 anterioare ale limbii.

Diagnostic diferențial. Problema majoră de diagnostic diferențial este cu nevralgia vagoglossofaringeană și ea se găsește discutată în expunerea acesteia.

Evoluție. Numai în unele cazuri există remisiuni spontane după o durată de cîteva săptămîni de salve paroxistice. În general, durerile tind să fie mai prelungite, uneori devin continue, cu un caracter de presiune sau de arsură.

Tratament. În fazele incipiente, ca și în nevralgia trigeminală sau cea glossofaringeană, se pot obține unele rezultate cu sedative și derivați fenitoinici.

Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile rebele la tratament medicamentos. Practic, se poate realiza prin una din următoarele metode:

1. Prin abord al nervului intermedius în unghiul pontocerebelos. Operația se efectuează de preferință cu anestezie locală în scopul ca, prin stimulare bipolară, să se poată identifica dacă nervul intermedius, și numai el, este responsabil de durere. Dacă acesta este cazul, secționarea intracraniană a nervului este aptă să suprime în mod durabil durerea. Cu toate acestea, mulți neurochirurgi preferă operația sub anestezie generală și secționarea concomitentă și a nervilor IX și parțial (fibrele craniale) a nervului X. În unele cazuri mai complexe, suprimarea durerilor auriculare nu a fost posibilă decît asociindu-se și rizotomie retrogasseriană selectivă (pentru ramura II).

2. Prin abord pe cale timpanică (operația Rosen, 1953). Operația constă în rabatarea în sus a 2/3 a membranei timpanice, expunîndu-se astfel și secționîndu-se chorda tympanii și ramuri din plexul timpanic din nervul X. Nu există însă experiență suficientă cu această operație care de altfel nu este nici teoretic rațională deoarece se efectuează la nivel periferic preganglionar geniculat.

3. Prin abord intranevraxial, tehnică analoagă operației lui Kunç pentru nevralgia de nerv IX și X (eventual și V). În cazurile de nevralgie de sau cu participarea de nerv intermedius, Kunç recomandă ca tractotomia să fie efectuată la nivel foarte caudal și anume la frontiera bulbomedulară.

Rezultate. Datorită variabilității și complexității inervației auriculare, a caracterului ei vestigial precum și a variantelor anatomice în distribuția fibrelor nervului intermedius, nici una dintre metodele chirurgicale de mai sus nu poate asigura un succes previzibil. Din această cauză, unele cazuri de nevralgie de nerv intermedius necesită operații repetate și nu sînt lipsite de sechele, în special de tipul anesteziei dureroase.

NEVRALGIA DE GANGLION SFENOPALATIN (SINDROMUL SLUDER)

Nevralgia de ganglion sfenopalatin este un sindrom complex, cu o dublă simptomatologie de dureri faciale și de manifestări vasomotorii, avînd de asemenea o patogenie controversată.

Sindromul a fost inițial semnalat și descris de către Sluder într-o serie de publicații între 1908—1927 și continuate ulterior de către Vail (1929—1935), Cox (1932), Ransohoff (1959), Aubry și Pialoux (1968) ș.a.

Date anatomice și fiziopatologice. Ganglionul sfenopalatin (Meckel) este situat în profunzimea fosei pterigomaxilare, dedesubtul sinusului sfenoidal, înapoia celulelor etmoidale și în apropierea peretelui posterior al sinusului maxilar. Ganglionul este legat printr-un plex nervos de nervul maxilar superior și printr-un plex vascular la artera maxilară internă.

Ganglionul este un punct de releu cu următoarele aferențe și eferențe (fig. 15): *aferențele* sînt constituite de *nervul vidian* (în care se regăsesc fibre din marele nerv pietros superficial aparținînd de nervul VII); fibre din marele nerv pietros profund (aparținînd nervului IX) precum și o ramură din

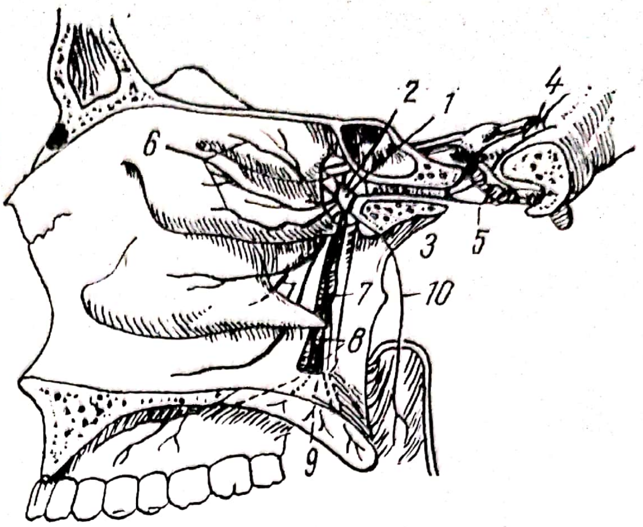


Fig. 15. — Sistemul ganglionului sfeno-palatin (după Aubry și Pialoux).

1. Gangionul sfeno-palatin; 2. ramuri orbitare; 3. nervul vidian; 4. nervul mare pietros; 5. nervul pietros profund și ramuri din plexul simpatic carotidian; 6 și 7 ramuri nazale; 8. nervul mare palatin; 9. nervii mici palatini; 10. ramura faringiană.

plexul carotidian. Un al doilea grup de aferențe este constituit de nervul sfenopalatin (component al nervului maxilar superior). *Eferențele* sînt constituite de nervul nazopalatin care inervează segmentul superior al palatului dur, nervii palatini care inervează palatul moale și în parte palatul dur, ramuri orbitare și lacrimale precum și ramuri nazale. Astfel, ganglionul sfenopalatin apare ca un important releu pentru fibrele senzitive și vegetative asigurînd o parte din somestezia, vasomotricitatea și activitatea secretorie a structurilor feței.

Patogenic, sindromul ar fi determinat de un proces inflamator cu punct de plecare în sinusurile feței adiacente fosei pterigomaxilare implicînd atît ganglionul sfenopalatin cît și nervul vidian, nervul mare pietros superficial și mic pietros profund care ar explica durerile în zona auriculară și occipitală. Fibrele vegetative din structura complexului ganglionului sfenopalatin explică fenomenele vasculare secretorii ca elemente ale sindromului clinic.

Sindromul clinic are trei componente esențiale:

1. *Durerile* au caracter paroxistic cu arie de maximă intensitate la baza nasului, oribită, variabil în sau în jurul urechii. Uneori iradiază în regiunea mastoidooccipitală și spre umăr.

2. *Perturbări vasomotorii și secretorii*: congestie a mucoasei nazale cu rinoree, frecvent hiperlacrimație și sudorație, strănut, mai rar senzația de înfundare a urechii.

3. *Perturbări senzitive* sînt mai rare și de tip gustativ (gust metalic) în 2/3 anterioare ale limbii.

Durata crizelor. Durata unei crize este de 10′ pînă la 30′, mai rar 1—2 ore, iar frecvența paroxismelor dureroase este foarte variabilă: de la cîteva pe zi sau cu interval liber între cîteva zile, cîteva săptămîni sau chiar luni. În mod excepțional crizele survin la unul sau mai mulți ani de interval.

Diagnostic diferențial. Există mai multe tipuri de dureri cu caracter mai mult sau mai puțin paroxistic, cu aproximativ aceeași topografie și însoțite sau nu de manifestări vasculare. Astfel:

1. *Sindromul de nerv nazal (Charlin)* comportă dureri paroxistice la baza și aripa nasului, catar nazal, hiperlacrimație, hiperemia ochiului cu chemosis. Durerile însă nu iradiază auricular iar compresiunea pe punctul de emergență al nervului nazal declanșează durerea.

2. *Nevralgia ciliară (Harris)* este mai curînd o formă de migrenă periodică cu dureri în globul ocular și regiunea retrobulbară, uneori cu iradieri înspre obraz și regiunea temporală. Globul ocular și conjunctiva apar congestionate. Crizele sînt rare și cedează de regulă la infiltrație cu alcool al nervului infraorbital.

3. *Nevralgia de nerv vidian (sindromul Vail)* este de fapt o variantă a sindromului Charlin cu deosebirea că se însoțește de vertije, iar durerile iradiază spre regiunea cervicală și umăr.

4. *Durerile prin inflamații sau tumori* ale sinusurilor din vecinătatea ganglionului sfenopalatin pot reproduce un sindrom Sluder secundar. Examenul radiologic face diagnosticul de leziune.

5. *Durerile de origine nazală* de regulă prin obstrucția meatului mijlociu sau prin mare deviație septală cedează la tratamentul adecvat.

Tratament. Metoda de elecție este *blocajul chimic* al ganglionului sfenopalatin. Abordul acestuia precum și agentul chimic utilizat sînt variabile.

Abordul pe cale nazală cu cocaină sau soluție Bonain se face prin introducerea unui aplicator ghidat în lungul osului turbinat mijlociu pînă la foramenul sfenopalatin de unde substanța se presupune că difuzează în ganglion. Nu este deci un abord *direct* al ganglionului și de aceea rezultatele sînt incerte și aleatorii.

Abordul prin canalul palatin este metoda de elecție, fiind simplă și directă. Se utilizează un ac cu vîrful angulat care se introduce în orificiul mare palatin (repere baza ultimului molar și unghiul posterolateral al palatului dur). La o profunzime de $1^{1}/_{2}$ cm se infiltrează direct ganglionul fie cu alcool (0,4—0,6 ml), fie cu cortizon (Guerrier și colab., 1960). Eficiența trebuie să fie imediată și stabilă.

NEVRALGIA NAZO-CILIARĂ (SINDROMUL CHARLIN)

Sindromul a fost descris de către Charlin (1931) cu următoarele trei grupe de simptome :

1. Dureri puternice, de tip nevralgic, cu localizare orbitooculară. Debutul durerilor este brusc, mai rar progresiv. În unele cazuri, durerile pot să iradieze nazal sau în regiunea antrului maxilar. În forma comună, cu dureri paroxistice, intervalele liber-dureroase au o durată de cîteva minute sau cîteva ore, mai rar cîteva zile.
2. Rinoree prin rinită acută ipsilaterală durerilor.
3. Simptome oculare : hiperlacrimație, fenomene inflamatorii oculare fie banale, fie sub formă de keratită sau chiar ulcerații corneene.

Durerile dispar temporar prin cocainizarea ariei etmoidale anterioare care de regulă este edemațiată.

Tratamentul constă în rezecția parțială sau totală a septului nazal și a osului turbinat.

NEVRALGIA DE NERV ETMOIDAL ANTERIOR

Sindromul a fost inițial descris de către Sluder în 1922 și mai bine precizat în 1927, cu următoarele simptome :

1. Apariția durerilor este de regulă precedată de inflamații ale mucoasei nazale sau de traumatisme nazale.

2. Durerile sînt localizate în regiunea frontală și supraorbitară, cu iradieri inconstante spre regiunea zigomatică, cervicală și rar spre braț. Debutul durerilor este insidios, evoluția progresivă și survin în perioade de cîteva ore, zile sau săptămîni. Intervalele liber-dureroase au o durată foarte variată, de la cîteva zile la cîteva luni.

3. Simptomele oculare sînt superpozabile celor din sindromul Charlin.

4. Simptomele nazale. Mucoasa nazală este edemațiată, ceea ce obliterează de regulă canalul nazal mijlociu, lăsînd liber pe cel superior și pe cel inferior, astfel încît respirația nu este dificilă.

Diagnosticul se face prin excluderea pe baze clinice și radiologice a unor leziuni inflamatorii ori tumorale ale structurilor nazale și paranazale, precum și prin cel puțin *două teste diagnostice* care sînt următoarele:

a) *Testul tactil* constă în atingerea zonei turbinate mijlocii, ceea ce în mod normal produce o durere locală. În cazurile de nevralgie de nerv etmoidal anterior, durerea iradiază spre canthus, zygoma și orbită ipsilaterală.

b) *Testul cocainizării* constă în aplicarea unui mic tampon de vată îmbibat cu soluție 5% cocaină între aria turbinată și peretele lateral al nasului. Inițial, atingerea declanșează dureri ca în testul tactil, dar ulterior anestezia face să dispară durerile.

Tratament. Cocainizările repetate, după același procedeu ca și pentru testul diagnostic, pot fi utile în cazurile cu dureri recente. Drogurile antihistaminice au indicație dacă există fenomene alergice ale mucoasei nazale.

Tratamentul chirurgical este totuși cel de elecție și constă în rezecția submucoasă a septului nazal, cu atenție pentru asigurarea tranzitului aerian.

SINDROMUL DUREROS DE ARTICULAȚIE TEMPORO-MANDIBULARĂ (SINDROMUL COSTEN-HENNEBERT)

De fapt, prima referință asupra perturbărilor produse de o artrită a articulației temporomandibulare se datorează lui Frey (1902), dar un sindrom propriu-zis a fost descris abia în 1934 de către Costen și ulterior de către Hennebert (1939).

Date etiopatogenice. Mecanismul clasic invocat în producerea acestui sindrom este că o malocluzie dentară dislocă condilul mandibular în cavitatea glenoidă a osului temporal, realizînd un grad de subluxație. Deoarece mișcările în această articulație sînt foarte frecvente iar forța de contracție a musculaturii masticatorii foarte puternică, în timp se produc alterări degenerative în sistemul capsulo-menisco-ligamentar al articulației. Acest simplu mecanism ar putea fi invocat dacă durerea ar rămîne localizată în regiunea articulației temporomandibulare, dar nu poate explica nici variabilitatea, nici topografia durerilor care cuprind arii de la vertex, regiunea temporoauriculară pînă spre cea occipito-nuchală. Pe de altă parte, durerile au uneori un caracter nevralgic, alteori par a fi de tip vascular. Pentru aceste motive, și pentru că în unele cazuri există dureri și în limbă, cu hiposalivație sau chiar glosită, dureri auriculare sau nazale, s-a considerat că toate aceste fenomene ar putea fi explicate în parte prin compresiunea exercitată de dislocația temporomandibulară asupra nervilor chorda tympanii și auriculotemporal și — pe de altă parte — iritării terminațiilor nervoase vasculare, din ramuri ale arterelor temporală superficială, maxilară internă și occipitală.

Sindromul clinic are următoarele componente:

1. *Durerea* este de regulă de intensitate moderată, cu caracter în general nevralgic și numai în unele cazuri se suprapune cu senzație de arsură. Topografia durerilor este atît de variată și lipsită de criterii anatomice, încît uneori este greu de diferențiat de o nevralgie trigeminală sau glossofaringeană atipică. În majoritatea cazurilor, durerea are punct de plecare la nivelul articulației temporomandibulare, dar ariile de distribuție sînt în vertex, în zona supraorbitară, în regiunea temporală și occipito-nuchală. În multe din cazuri, durerile iradiază în limbă, în palatul moale și dur, în regiunea nazală și auriculară. Periodicitatea durerilor nu are nici o regulă, iar intensitatea lor este foarte variată.

2. *Tulburări vasomotorii și secretorii.* În special în formele cu dureri linguale și palatine, există o diminuare sau chiar absență a salivației, ceea ce produce o limbă uscată care poate ajunge la aspectul de glossită. În mod excepțional se semnalează hipersalivație.

3. *Simptome auriculare.* În afara durerilor pre- sau retroauriculare, compresiunea condilului pe canalul eustachian poate produce hipoacuzie, tinnitus, senzația de ureche înfundată, amețeli. În mod excepțional pot să apară vezicule herpetice în canalul auditiv extern.

4. *Simptome locoregionale.* Atît examinatorul, dar mai ales bolnavul aude *crepitații* la nivelul articulației. La mișcarea mandibulei în plan coronal, se poate observa o deviere laterală a mandibulei și dacă în cursul acestei mișcări, examinatorul palpează simultan ambele articulații, poate percepe o deplasare inegală a condililor. Mișcările fiziologice ale mandibulei pot fi limitate cu sau fără durere. În unele cazuri se poate observa un grad de contractură a mușchiului temporal și mai ales al maseterului, care poate atinge gradul de trismus.

Tratament. Afecțiunea poate fi *prevenită* prin evitarea producerii malocluziei dentare: extracții dentare numai inevitabile, în special pentru molari, efectuarea de proteze limitate sau totale *corecte.*

Curativ este strict necesar a se începe prin tehnici de ortodonție care să restabilească o ocluzie dentară fiziologică. Aceasta odată realizată, rezultatele depind de aplicarea pe o perioadă îndelungată a tehnicilor de reeducare a mișcărilor mandibulare deteriorate de protruzie sau retrotruzie. Aceste tehnici de reeducare privesc atît mișcările de masticație cît și corectarea fonației.

Simptomatic, în cazurile cu dureri acute și contracturi musculare, se pot obține rezultate cu infiltrații repetate cu soluție 1% procaină sau xylocaină în zona arterei temporale superficiale (la aproximativ 1 cm anterior de tragus), concomitent cu administrarea de antialgice și ganglioplegice

BIBLIOGRAFIE

AD-Hoc COMMITTEE ON CLASSIFICATION OF HEADACHE. Classification of Headache — *Neurology,* 3: 11–16, 1962.

ADSON, A. W. — *Arch. Neurol. Psychiat.,* 12: 487–505, 1924.

ANDRÉ, N. A. cit. RASMUSSEN — in „Facial Pain", 1965.

Arseni, C., Oprescu I. — Durerea, Fiziopatologie, Clinică şi Terapeutică. Edit. med., Bucureşti. 1967.

Arseni, C., Oprescu, I. — *l'Encéphale*, 3 : 527—534, 1959.

Arseni, C., Oprescu, I. — *Oto-Rino-Laringologie*, 1 : 1—10, 1967.

Aubry, M., Pialoux, P. — „Sluder's syndrome" in Handbook of Clinical Neurology, V, Cap. 30, pp. 326—332, North Holland Comp., Amsterdam, 1968.

Bărdescu, N. — cit. in „Durerea" C. Arseni şi I. Oprescu, Edit. med. Bucureşti, 1967.

Barklay, J. H. — *Brit. J. Surg.*, 22 : 887—889, 1935.

Bauer, G. — *Acta Chir. Scand.*, 90 : 460—468, 1944.

Beaver, D. L., Moses, H. L., Ganote, C. E. — *Arch. Path.*, 79 : 557—570, 1965.

Beaver, D. L. — *J. Neurosurg.*, 26 (Nr. 1, Part. II) : 138—150, 1967.

Bickerstaff, E. R. — *Lancet*, 1 : 15—19, 1961.

Bille, Bo. — „Headaches in children" in Handbuch of Clinical Neurology, V, Cap. 23. pp. 239—246, North Holland Publ. Comp. Amsterdam, 1968.

Blom, S. — *Lancet*, 1 : 839—840, 1962.

Bohm, E., Srtang, R. E. — *Brain*, 85 : 371—388, 1962.

Brihaye, J., Perier, O., Smulder, J., Franken, L. — *J. Neurosurg.*, 13 : 299—302, 1956.

Brihaye, J., Thiry, S., Le Clercg, R., Rétif, J., Gregoire A. — *Acta chir. Belg.* (*Suppl.*) 2 : 255—475, 1962.

Brodal, A. — Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medecine, 2 ed. Oxford, Clarendon Press, 1950.

Bues, E. — *Deutsch. z. Nervenheilk.*, 185 : 471—487, 1963.

Chakravorty, B. G. — *Arch. Neurol.*, 14 : 95—99, 1966.

Charlin, C. — *Ann. Oculist.* (*Paris*), 168 : 86—102, 1931.

Cleveland, D., Garvey, J. L. — *The Laryngoscope*, 63 : 778—785, 1953.

Costen, J. B. — *Ann Otol.*, 43 : 1—15, 1934.

Cox, L. B. — *M. J. Australia*, 1 : 292—298, 1932.

Craig, W. — *The Southern Surgeons.*, 10 : 17—29, 1941.

Crue, B. L., Shelden, H. C., Pudenz, H. R., Freshwater, B. D. — *Neurology*, 6 : 196—207, 1956.

Cushing, H. — *Amer. J. Med. Sci.*, 160 : 157—184, 1920.

Dalsgaard-Nielsen, T. — *Acta Neurol. Scand.*, 41 : 287—300, 1965.

Dandy, W.— *Arch. Surg.*, 15 : 198—214, 1927.

Dandy W. — *Ann. Surg.*, 96 : 787—795, 1932.

Dandy, W. — *Amer. J. Surg.*, 24 : 447—455, 1934.

Davis, L. E. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 9 : 283—305, 1923.

Davis, L. E., Havan, A. H. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 29 : 1—18, 1933.

Delassio, G. D. J. şi colab. — *World Neurol.*, 3 : 66—93, 1962.

De Vet, A. C. cit. White & Sweet : „Pain and the Neurosurgeon Ch. C. Thomas Publ., Springfield-Ill., 1969.

Dogliotti, A. M. — *A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.*, 62, 5 : 689—694, 1949.

Dott, — *Norman Proc. Roy. Soc. Med.*, 44 : 1034—1037, 1951.

Doyen, E. „Surgical Terapeutics & Operative Technique", William Wood, New York, 1917.

Eagle, W. W. — *Arch. Otolaryng.*, 25 : 584—587, 1937.

Ecker, A., Perl, T. — *Neurology*, 8 : 461—468, 1958.

Ectors, L. — *Rev. Neurol.*, 89 : 511—514, 1953.

Egorov, B. G., Konovalov, I. V., Filatov, I. M. — *Vop. Neurokhir.*, 26 : 43—49, 1962.

Erickson, T. C. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 35, 5 : 1070—1075, 1963.

Fay, T. — *Ann. Surg.*, 84 : 456—459, 1926.

Ferner, H. — *Zschr., Anat. Entwicklungs.*, 114 : 108—122, 1948.

Fields, W. S., Hoff, H. E. — *Neurology*, 2 : 131—139, 1952.

Fothergill — *J. Med. Obs. & Enquir.*, 5 : 129—142, 1773.

Frazier, C.H — *J. Amer. Med. Ass.*, 70 : 1345—1350, 1918.

Frazier, C. H. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 13 : 378—384, 1925.

Frazier, C. H. — *Ann. Surg.*, 100 : 770—778, 1934.

Frazier, C. H., Whitehead, E. — *Brain*, 48 : 458—475, 1925.

Frazier, C. H., Whitehead, E. — *Brain*, 48 : 458—475, 1925.

Gardner, W. J., Stowell, A., Dutlinger, L. — *J. Neurosurg.*, 4 : 105—114, 1947.

Gardner, W. J., Pinto, J. P. — *Cleveland Clin. Quart.*, 20 : 364—367, 1953.

Gardner, W. J., Todd, E. M., Pinto, J. P. — *Am J. Roentgenol.*, 76 : 346—350, 1956.

Gardner, W. J. — *J. Neurosurg.*, 11 : 947—958, 1962.

Gardner, W. J. — *Minerva Neurochir.*, 7 : 124—130, 1963.

Giovanelli, M., Marini, G., Marossero, F. — *J. Neurosurg.*, 16 : 448—453, 1959.

Graf, C. J. — „Migraine (clinical aspects)" in Handbook of Clinical Neurology, V (Cap. 4),

Pennybacker, „J. — „Scientific Aspects of Medicine" : 153—167, 1961.
Penman, J. — *Lancet*, 1 : 760—764, 1953.
Penman, J. — „Trigeminal Neuralgia" in Handbook of Clinical Neurology" (Cap. 28), V. North Holland Publ. Comp. Amsterdam, 1968.
Penman, J. — „Postherpetic Dysaesthesia" in Handbook of Clinical Neurology, V, (Cap. 29), North Holland Publ. Comp., Amsterdam, 1968.
Penman, J., Walsh, L. S. — *Brit. Med. J.*, 1 : 22—25, 1957.
Popescu, E. A., Virginia Ion — „Migrena," vol., 317 pag., Editura medicală, Bucureşti, 1977.
* * * Proceedings of the International Headache Symposium, Sandoz, Basel, 1971.
Putnam, T. J., Hampton, A. O. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 35 :92—98, 1936.
Raeder, J. G. — *Brain*, 47 : 149—158, 1924.
Ranson, S. W. — *Acta Neurol. Psychiat.*, 12 : 1122—1144, 1931.
Rasmussen, P. — „Facial Pain", Munksgaard, Copenhagen, 1965.
Reichert, F. L. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 32 : 1030—1037, 1934.
Revilla, A. G. — *J. Neurosurg.*, 4 : 233—239, 1947.
Riley, H. A. şi colab. — *Trans. Amer. Neurol. Ass.*, 68 : 28—29, 1942.
Rosen, S. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 69 : 375—378, 1953.
Rowbotham, G. F. — *Brit. Med. J.*, 2 : 1073—1076, 1938.
Rowbotham, G. F. — *Brit. Med. J.*, 2 : 685—687, 1942.
Ruge, B., Brochner, R., Davis, L. — *J. Neurosurg.*, 15 : 528—536, 1958.
Rushton, J. G. — *Thesis Amer. Neurol. Ass.*, 1966.
Rushton, J. G., Plafson, R. A. — *Arch. Neurol.*, 13 : 383—386, 1965.
Schaltenbrandt, G. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 170 : 95—105, 1953.
Schisano, G., Olivecrona, H. — *J. Neurosurg.*, 17 : 306—322, 1960.
Schwartz, H. C. — *South. Med. Ass.*, 48 : 189—192, 1955.
Seeger, W. — *Zbl. Neurochir.*, 23 : 152—165, 1963.
Seeger, W. — *Deutsch. Med. Wschr.*, 88 : 171—175, 1963.
Shelden, C. H. şi colab. — *J. Neurosurg.*, 12 : 123—126, 1955.
Sicard, R., Robineau, R. — *Rev. Neurol. (Paris)*, 36 : 256—257, 1920.
Siebert, H. — *Mschr. Psychiat. Neurol.*, 49 : 364—370, 1921.
Sjquist, O. — *Zbl. Neurochir.*, 2 : 274—281, 1938.
Sluder, G. — *N.Y.Med. J.*, 87 : 989, 1908.
Sluder, G. — *Amer. Med. Ass.*, 1 : 1261—1266.
Spiegel, E. A., Wycis, H. T. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 69 : 1—13, 1953.
Spiegel, E. A., Wycis, H. T. — *Confin. Neurol.*, 27 : 7—17, 1966.
Spiller, W. G., Frazier, C. H. — *Philad. Med. J.*, 8 : 1039—1049, 1901.
Stewart, W. A., Lourie, H. — *J. Neurosurg.*, 20 : 64—72, 1963.
Stookey, B. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 20 : 702—719, 1928.
Stookey, B., Ranschoff, J. — „Trigeminal Neuralgia", Springfield, Ill. Ch. C. Thomas, 1959
Stowell, A., Gardner, W. J. — *J. Nerv. Ment. Dis.*, 116 : 302—309, 1952.
Taarnhøj, P. — *J. Neurosurg.*, 9 : 288—290, 1952.
Taarnhøj, P. — *J. Neurosurg.*, 11 : 299—305, 1954.
Tenuto, R. A. şi colab. — *J. Neurosurg.*, 20 : 169—171, 1963.
Thiry, S. — cit. in „Pain and Neurosurgeon" (White & Sweet), 1969.
Thurel, R. — *Rev. Neurol. (Paris)*, 105 : 346—347, 1961.
Tiffany, L. — *Trans. Amer. Surg. Ass.*, 14 : 1—52, 1896.
Tindall, G. T. şi colab. — *Arch. Neurol.*, 7 : 423—426, 1962.
Tönnis, W., Kreissel, H. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 12 : 1202—1205, 1951.
Tunis, M. M., Wolff, G. H. — *Med. Clin. North. Amer.*, 4 : 3—20, 1952.
Vail, H. H. — *Arch. Surg.*, 18 : 1247—1255, 1929.
Vail, H. H. — *Arch. Oto-laryng.*, 21 : 277—284, 1935.
Ver Bruggen, A. — *J. Neurosurg.*, 9 : 451—460, 1952.
Verbiest, H., Calliauw, L. — *Psichiat. Neurol Neurochir.*, 66 : 446—453, 1963.
Voris, H. C., Bakody, J. T. — *Arch. Neurol. Psychiat.*, 54 : 160, 1945.
Walsh, J. P., O'Doherty, D. S. — *Neurology*, 10 : 1079, 1960.
Weber, E. — *Nervenarzt*, 31 : 88—91, 1960.
Weissenburg, T. H. — *J.A.M.A.*, 54 : 1600—1604, 1910.
White, J. C., Sweet, H. W. — „Pain and Neurosurgeon" Ch. C. Thomas Publ. Springfield, Ill., 1969.
Wolff, H. C. — „Headache and other Head Pain" ed. 2, N.Y. Oxford Univ. Press, 1963.
Wyburn-Masson, R. — *Brit. Med. J.*, 2 : 119—122, 1953.
Zenker, R. — *Ergebn. Chir. Orthop.*, 31 : 1—82, 1938.

II

PATOLOGIA NEUROMUSCULARĂ

HORIA RADU

Afecțiunile unității motorii corespund anatomoclinic leziunilor fibrei musculare striate, plăcii neuromusculare, nervului motor și neuronului motor spinal.

Deși modalitățile lezionale sînt multiple, simptomatologia clinică se rezumă la formula mai mult sau mai puțin completă a sindromului de neuron motor periferic.

Din punct de vedere etiopatogenic, majoritatea acestor boli au un determinism genetic, fiind vehiculate în general de maniera caracterelor monofactoriale simple. Relațiile genotip-fenotip sînt numai parțial precizate, dar cu certitudine esența fenomenului morbid este o enzimopatie sau dereglarea coerenței funcționale a unei linii metabolice.

Importanța afecțiunilor unității motorii nu se rezumă numai la semnificația euristică a datelor pe care studiul acestui sistem integrat le furnizează; ea are implicații medicosociale evidente: este suficient să amintim că distrofia musculară progresivă Duchenne este afecțiunea cu cea mai înaltă rată mutațională din genetica umană, iar amiotrofia spinală infantilă Werdnig-Hoffmann constituie una dintre cauzele cele mai importante de mortalitate infantilă în țările dezvoltate.

În SUA numărul cazurilor de afecțiuni neuromusculare înregistrate depășește cifra de 200 000.

DISTROFIILE MUSCULARE PROGRESIVE

Distrofiile musculare progresive (DMP) sînt afecțiuni degenerative ale mușchiului striat, condiționate genetic, cu evoluție lent progresivă și etiopatogeneză imperfect definită.

Istoric: Prima imagine cunoscută, sugestivă pentru DMP, apare pe un basorelief decorînd mormîntul reginei Hatcepsut (1500 î. e.n.). Duchenne de Boulogne (1868) publică prima descriere sistematică a formei infantile

TABELUL. II

Parametrii genetici ai principalelor categorii nosologice ale patologiei unității motorii [după Morton, Chung și Peters (1963) completat]

Geno- Feno- tip	Incidența	Prevalența × 10^{-6}	Rata mutațională
DMP X-recesive			
Duchenne	259	59	105
Becker-Kiener	27,9	6,6	12
Fenotip Duchenne autosomal recesiv	—	—	—
DMP facio-scapulo-umerală (dominantă+sporadică)	9,2	5,6	50
DMP de centură (recesivă+sporadică)	46,8	14,2	31
Miotonii : Steinert (dominant)	1200	50	16
Thomson (dominant+recesiv)			
Amiotrofii spinale progresive	—	50	variabilă

TABELUL III

Niveluri de expresivitate în patologia unității motorii

Nivel de expresivitate	Exemplificare
Fenotipie	Miotonii
Genotipie (cromozomal)	DMP X-recesivă Duchenne DMP X-recesivă Becker-Kiener
Leziune biochimică secundară (tezaurizare de metaboliți normali sau patologici)	Miopatia cu glicozamino- (sialo-) glicani
Leziune biochimică primitivă (enzimopatie)	Absența miofosforilazei — glicogenoza V McArdle
Eveniment mutațional multifactorial	Miopatie centronucleară (miotubulară), central core disease

pseudohipertrofice, iar Erb (1884) inițiază studiile morfologice prin biopsie musculară și delimitează forma clinică care-i poartă numele. Un moment important în sistematizarea nosologică a DMP este studiul lui Walton și Nattrass (1954), iar descoperirea deperdiției enzimelor sarcoplasmatice (Sibley și Lehninger, 1949 ; Schapira, Schapira și Dreyfus, 1953 ; Okinaka și colab., 1959) a permis punerea la punct a unor teste diagnostice precise.

Etiologie : Caracterul ereditar și conformismul față de legile mendeliene sugerează, ca element determinant al procesului distrofic, prezența unei enzimopatii. Totuși, pînă în prezent această enzimopatie nu a fost identificată, deși numeroase modificări nespecifice au fost raportate în ceea ce privesc activitățile diverselor enzime sau sisteme enzimatice musculare și chiar extramusculare (Heyk și Laudahn, 1969).

Patogeneza : Datele disponibile nu permit mai mult decît formularea unor ipoteze de lucru, ipoteze de plauzibilitate inegală, unele bazate pe aspecte epifenomenologice (teoria vasculară), altele forțînd analogia cu modele experimentale (teoria neurală) ; în fine, ipoteza cea mai plauzibilă, teoria miogenă, nu dispune încă de confirmări experimentale suficiente.

(1) Teoria vasculară reactualizată recent de unul dintre promotorii ei (Demos, 1973), admite o anomalie în metabolismul catecolaminelor, constînd în oxidarea lor ineficientă, care ar antrena o ischemie cronică.

Analiza morfometrică a microcirculației musculare (Jerusalem și colab., 1974), studiul clearance-ului muscular (Bradley și colab., 1975), spectrul de excreție al cataboliților catecolaminei (Mendell și colab., 1972) nu a relevat anomalii în DMP. Leziuni de tip distrofic nu au fost niciodată semnalate în afecțiuni de tipul feocromocitomului, caracterizate prin excelență de valori circulante înalte ale catecolaminelor. Ipoteza vasculară, cel puțin pentru moment, nu este convingătoare, contraargumentele fiind numeroase și redutabile.

(2) Teoria neurogenă. Dependența structurii metabolice a fibrei musculare de inervație este un fapt notoriu.

McComas și colab. (1971) au imaginat o tehnică de determinare *in vivo* a numărului de unități motorii dintr-un mușchi mic, raportînd totodată diminuarea populației de unități motorii în mușchiul distrofic. Autorii atribuiau faptul unui proces lezional afectînd subletal motoneuronul. Ideea nuanțării intensității lezionale este interesantă, oferind premisele unificării sub raport patogenic, a proceselor miogene și neurogene. Aplicată însă exclusivist, aproape tuturor afecțiunilor unității motorii, de la DMP Duchenne pînă la paraliziile paroxistice diskaliemice sau la glicogenoza V McArdle (!) ipoteza a degenerat. Pe lîngă obiecțiile conceptuale, s-au formulat critici de ordin tehnic (Panayiotopoulos și Scarpalezos, 1975). Studiile autopsice nu au putut certifica o reducere a populației neuronale motorii din coarnele anterioare (Tomlinson și colab., 1974).

Teoria neurogenă nu poate să explice existența stării de vectoare sau cardiopatia miodistrofică. Ipoteza neurală rămîne interesantă din punct de vedere euristic, ca o tentativă de a descifra formula troficității în condiții patologice.

(3) Teoria miogenă. În lipsa unor modificări morfometabolice strict specifice, o ipoteză explicativă trebuie să ia în considerare ceea ce reprezintă deja mai mult decît un postulat : orice defect genetic este exprimat în ultimă instanță printr-o anomalie în sinteza unei anumite proteine ; este deci probabil că fie proteinele structurale, fie cele cu proprietăți enzimatice, fie, în fine, cele cu funcții represoare din țesutul muscular, sînt anormal structurate.

Cercetările intensive asupra structurii primare, secundare și chiar terțiare a proteinelor de structură, au furnizat constant relații normale.

Deși unul dintre fenomenele cele mai interesante semnalate în distrofiile musculare este deperdiția enzimelor sarcoplasmatice, niciodată nivelul acestora nu diminuează într-o asemenea măsură, încît să compromită funcțional fibra musculară, înainte de dezorganizarea sa structurală.

Deperdiția enzimatică este un proces sui generis : ea nu depinde de mărimea moleculei, deoarece molecule mici ca mioglobina (Rowland și colab., 1968) sau foarte mici cum este carnitina (Hanson și Rowland, 1971) nu sînt niciodată regăsite în ser, în timp ce molecule mari, ca fosfocreatinkinaza, se pierd în cantități imense. Faptul că deperdiția enzimatică apare și la vectoare, indică inexistența unei relații directe între intensitatea fenomenului și expresivitatea defectului genetic.

Interesantă și contradictorie este constatarea că hormonii corticoizi sau gluconatul de litiu (Chazot și colab., 1972), reduc intensitatea deperdiției enzimatice, fără a afecta procesul distrofic în sine. Este evident că sarcolema distrofică posedă o funcționalitate selectiv anormală, a cărei testare directă este încă obstacolată de dificultăți tehnice. S-a putut demonstra că adenilciclaza sarcolemală este subnormal stimulată de epinefrină și fluorură în mușchiul distrofic (Mawatari și colab., 1974 ; Susheela și colab., 1974) ; Na, K-ATP-aza este în mod paradoxal stimulată de ouabaină (Peter și colab. 1969).

Capacitatea de sinteză proteică pare accelerată în mușchiul distrofic (Monckton și Nihei, 1969), iar încorporarea ^{3}H-lecitinei mai rapidă în materialul contractil (Monckton și Marusyk, 1976), dar sinteza pare canalizată mai mult spre colagen decît spre proteinele funcționale (Ionășescu și colab., 1973).

Studiul ultrastructurii sarcolemei a permis punerea în evidență a unor soluții de continuitate ale membranei plasmatice (Mokri și Engel, 1975). Numărul de stomatocite al membranei eritrocitare apărea crescut atît la bolnavi cît și la vectoare (Roses și Appel, 1974), observație contestată însă de Matheson și colab. (1977).

Deși nici una dintre aceste anomalii nu reprezintă însăși defectul genetic, ele au natura să indice un defect de membrană ca primum movens în lanțul patogenic al distrofiilor musculare.

MORFOPATOLOGIA MUSCULARĂ

Aspectul microscopic al mușchiului în distrofiile musculare are unele particularități care sugerează diagnosticul, dar nici una dintre acestea nu este absolut caracteristică procesului distrofic ; de aceea investigațiile de ordin morfologic nu au contribuit încă semnificativ la efortul de descifrare al patogenezei acestor afecțiuni.

Fibrele musculare se prezintă cu mari variații de diametre, mai izbitoare decît atrofia fiind hipertrofia, care poate realiza elemente gigante cu diametrul de 250 μm (Dubowitz și Brooke, 1973). Termenul pseudohipertrofie nu mai este actualmente admis, deoarece hipertrofia este reală ; frecvent, dar nu atît de frecvent cum s-a pretins în unele studii monografice mai vechi (Adams, Denny-Brown și Pearson, 1962) hipertrofia este acompaniată de axializarea nucleilor. Fenomenul de fragmentare (splitting) este curent observabil și contribuie substanțial la geneza heterogenității dimensionale din acest mozaic muscular (Isaacs și colab., 1973).

Din punct de vedere histoenzimatic se observă o tendință de subdiferențiere pe tipuri metabolice de fibră ; uneori populația T_2A lipsește complet în DMP Duchenne, dar este dominantă în DMP de centură (Escourolle și Fardeau, 1973).

Modificările arhitecturale ale fibrelor variază de la simpla eozinofilie, pînă la apariția fibrelor „cariate" sau „lobulate" sau a fibrelor anulare. Necroza hialină apare constant în DMP Duchenne.

Capacitatea de regenerare, contestată mușchiului distrofic, este actualmente bine demonstrată. Prin biopsii repetate Mastaglia și colab. (1969)

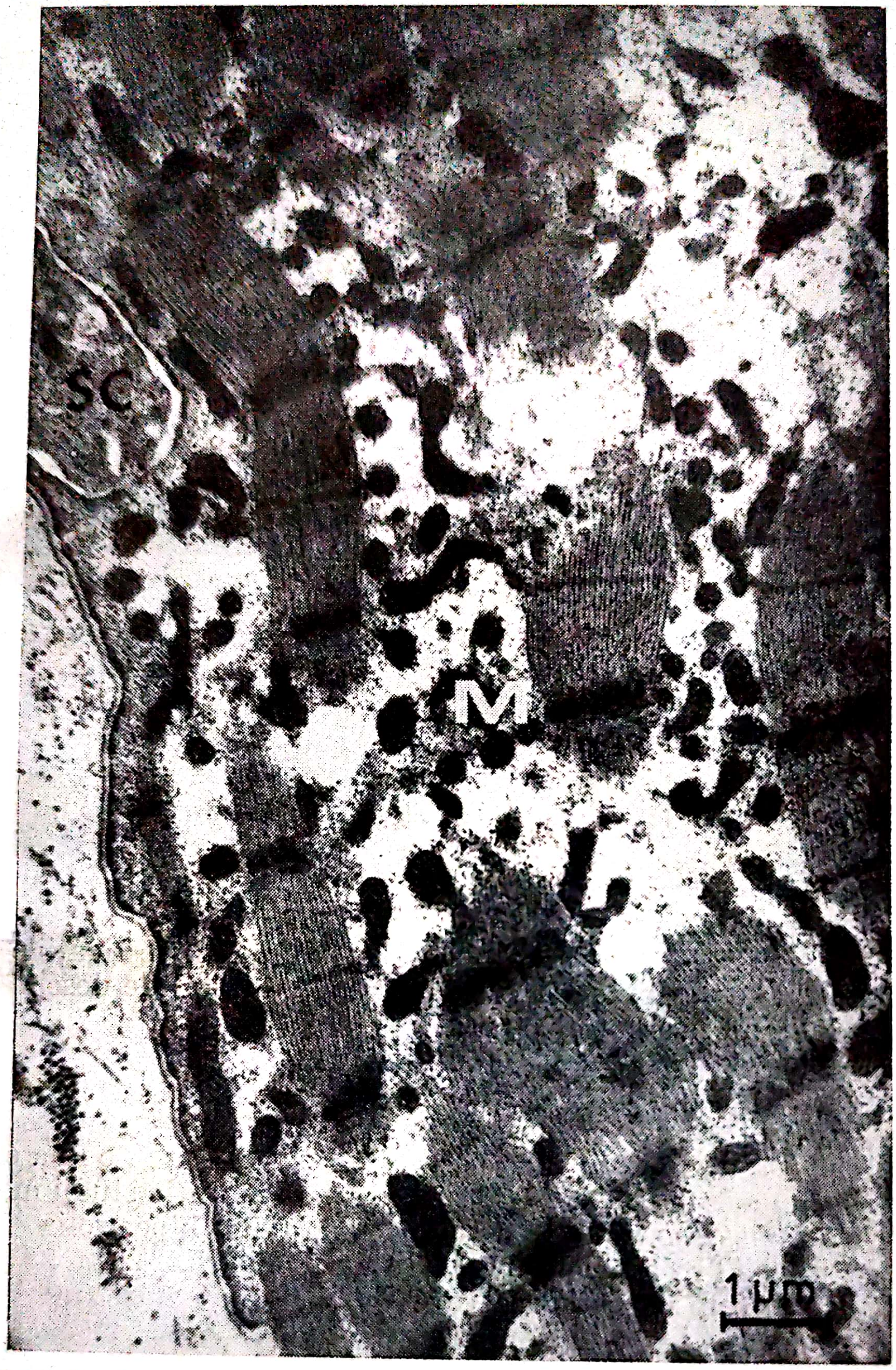


Fig. 16 — DMP Duchenne: biopsie musculară cvadriceps; eforturi regenerative. SC — celulă satelită; M — mitocondrii (microscopie electronică).

au observat prezenţa de miotubi, dar totodată caracterul abortiv al regenerării, compromisă de leziuni degenerative concomitente.

Reacţia interstiţială este în general redusă, cu excepţia formei facio-scapulo-umerale, unde infiltratul celular este uneori foarte bogat. În fazele finale ale evoluţiei fibroza invazivă face neinterpretabil tabloul histologic, constituindu-se aspectul de muşchi distrus.

Modificările ultrastructurale sînt foarte variate, dar la fel de nespecifice. Banda I este foarte precoce afectată, în timp ce banda Z este mult mai rezistentă (Mair și Tomé, 1972).

Cum era și natural, investigațiile ultramicroscopice au urmărit soluții de continuitate ale sarcolemei, care să explice fenomenul de deperdiție enzimatică. Recent Mokri și Engel (1975), aplicînd tehnica peroxidazei, au putut demonstra soluții de continuitate ale membranei plasmatice, care asigurau comunicarea directă a sarcoplasmei cu spațiul extracelular.

Milhorat și colab. (1966) etapizează astfel evoluția lezională a mușchiului distrofic :

(1) stadiul precoce infraclinic, caracterizat prin leziuni de degenerescență hialină, eficient contracarate de fenomene regenerative;

(2) stadiul intermediar, este cel mai bine cunoscut și considerat sugestiv pentru diagnostic ;

(3) stadiul final, care coincide adesea cu acela de mușchi distrus.

Insuficient explicată rămîne integritatea relativă a elementelor intrafusale (Lapresle și Milhaud, 1964).

SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ GENERALĂ

Simptomul care domină tabloul clinic al distrofiilor musculare este deficitul motor. Grupele musculare interesate sînt diferite în funcție de forma clinicogenetică, dar indiferent dacă debutul este distal sau proximal, generalizarea prin afectarea ulterioară a altor grupe musculare, este constantă. Ritmul evoluției este foarte variat, dar se poate afirma cu suficientă siguranță, relația directă existentă între precocitatea simptomelor și malignitatea evoluției.

Deficitul motor este expresia amiotrofiei progresive, adesea mascată de adipozitatea mai mult sau mai puțin evidentă a acestor bolnavi. Anumite grupe musculare sînt mai atrofice, în raport cu altele chiar vecine topografic și nu există un paralelism strict între gradul amiotrofiei și intensitatea deficitului motor. Amiotrofiile sînt foarte simetrice.

Unele grupe musculare (musculatura moleților în special, dar și deltoidul, maseterii și musculatura limbii) pot prezenta hipertrofii.

Cel puțin clinic nu se detectează niciodată prezența fasciculațiilor.

În cursul evoluției, datorită schimbărilor de dinamică și statică corporală, survin retracții tendinoase, care compromit funcționalitatea segmentelor respective, limitîndu-le unghiul de deplasare și contribuind la instalarea unei amiotrofii de neutilizare.

Reflexele osteotendinoase diminuă progresiv pînă la abolire ; aceeași involuție marchează și reflexele ideo-musculare. Opinia clasică, conform căreia în procesele miogene reflectivitatea idio-musculară este compromisă înaintea celei osteotendinoase, prin contrast cu ordinea inversă semnalată în denervări, nu poate fi considerată demonstrabilă.

Acești bolnavi nu prezintă tulburări de sensibilitate și nici un fel de altă simptomatologie neurologică.

În stadiile finale survin deformări osoase datorate pozițiilor vicioase, care apar în urma hipotoniei generalizate consecutivă amiotrofiilor marcate.

Cîteva grupe musculare se remarcă prin rezistența lor relativă la acțiunea factorului distrofic: diafragmul și musculatura de inervație craniană.

În cursul evoluției distrofiilor musculare se constată, ca expresie a cardiomiopatiei distrofice, o simptomatologie de intensitate variabilă și foarte polimorfă: aritmie, modificări ECG ale complexului ventricular, fără a se ajunge, decît în mod excepțional, la o insuficiență cardiocirculatorie autentică; de altfel limitarea motilității bolnavilor reduce la minimum travaliul miocardic.

Simptomatologia pulmonară este expresia hipoventilației permanente, iar infecțiile trenante ale căilor respiratorii sînt foarte comune. Inițial, insuficiența respiratorie este extrapulmonară.

Afectarea musculaturii netede în ansamblul procesului distrofic este încă o problemă discutabilă, deși asocierea mai frecventă a unor afecțiuni ca megacolonul sau dilatația gastrică acută cu distrofiile musculare o sugerează.

Formele clinico-genetice

O clasificare clinico-genetică a distrofiilor musculare este prezentată în tabelul 1, clasificare care îmbină unele criterii de ordin clinic și morfologic cu particularitățile genetice ale afecțiunilor, care le conferă individualitatea nosologică.

DMP X-RECESIVĂ DUCHENNE

Particularitățile clinicogenetice ale acestei forme sînt următoarele:

(1) debut între 3 și 5 ani cu expresivitate limitată la sexul masculin;

(2) transmisie recesivă legată de sex;

(3) interesare simetrică, selectivă, a musculaturii pelviene și succesiv a celei scapulare, cu tendință de distalizare;

(4) hipertrofii tranzitorii ale moleților și a altor grupe musculare (limbă, deltoid, maseteri);

(5) prezența cardiomiopatiei distrofice;

(6) evoluție inexorabilă spre imobilizare.

Acești copii sînt considerați inițial „blegi", pentru că la joacă sînt retrași, adesea cad și în general se deplasează lent în raport cu congenerii lor. Succesiv sînt semnalate dificultăți la urcarea scărilor, iar ridicarea de jos se execută cu o manevră particulară, copilul „cățărîndu-se pe sine însuși" (manevra Gowers).

Cvadricepsul, iliopsoasul și gluteusul la nivel pelvian și pectoralul și latisimus la nivel scapular, sînt primii mușchi interesați. Distalizarea ulterioară este manifestă la grupul tibial anterior și la brahioradial; în cursul evoluției sînt cointeresați mușchii intercostali, dar nu și diafragmul, musculatura gîtului, dar nu și cea facială.

Hipertrofia moleților și macroglosia sînt aspecte foarte evocatoare pentru DMP Duchenne.

Deja după primul an de evoluție, aspectul fenotipic al băiatului este foarte caracterstic, evocînd un fotbalist lordotic.

Mersul este caracteristic, legănat, de rățușcă.

Modificările scheletice, rezumate inițial la o lordoză lombară exagerată, continuă cu coxa valga pentru a se ajunge la deformări scheletice grave.

Reflexele osteotendinoase diminuă progresiv începînd cu reflexul rotulian.

Nu există alte simptome neurologice.

Modificările psihice sînt statistic mai frecvente la băieţii afectaţi de DMP Duchenne, decît la populaţia generală, aproximativ o treime

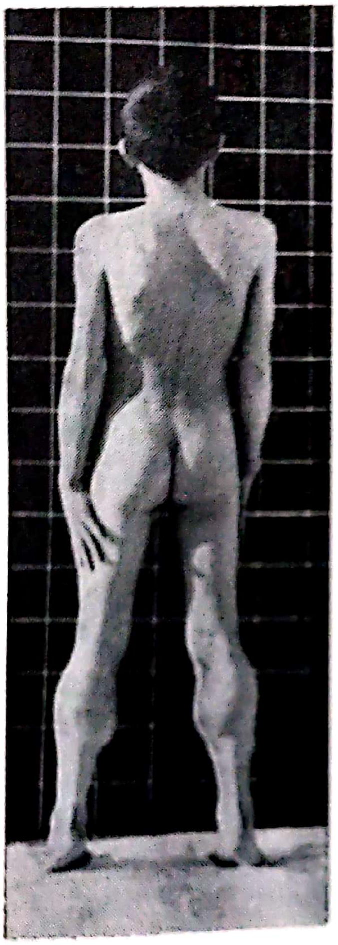


Fig. 17. — DMP Duchenne.

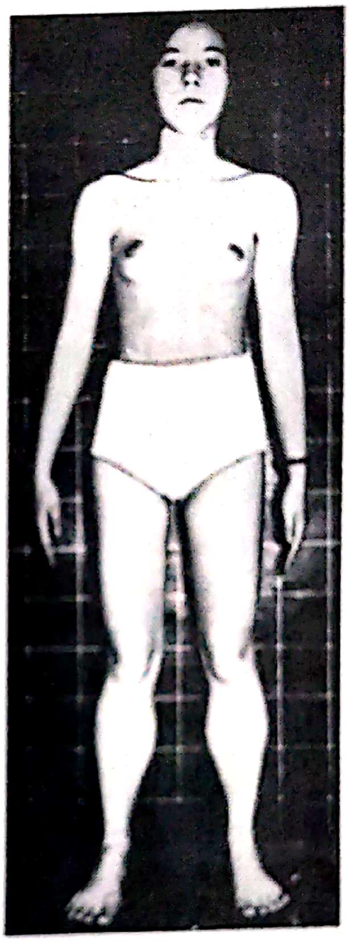


Fig. 18. — DMP fenotip Duchenne la sexul feminin.

din aceşti bolnavi avînd valori QI sub 75. În ciuda demonstraţiei statistice, explicaţia fenomenului nu este satisfăcătoare; s-au propus două ipoteze: genă pleiomorfă şi condiţii de izolare impuse de invaliditate; ultima ipoteză pare mult mai verosimilă (Emery, 1968).

DMP X-RECESIVĂ BENIGNĂ BECKER-KIENER

Caracteristicile definitorii ale acestei entităţi sînt (Becker, 1964):

(1) debutul între 5 şi 25 ani, cu expresivitate strict limitată la sexul masculin;

(2) posibilitatea de transmitere de la bolnav prin fiicele vectoare, nepoţilor săi;

Reflexele osteotendinoase diminuă progresiv începînd cu reflexul rotulian.

Nu există alte simptome neurologice.

Modificările psihice sînt statistic mai frecvente la băieţii afectaţi de DMP Duchenne, decît la populaţia generală, aproximativ o treime din aceşti bolnavi avînd valori QI sub 75. În ciuda demonstraţiei statistice, explicaţia fenomenului nu este satisfăcătoare; s-au propus două ipoteze: genă pleiomorfă şi condiţii de izolare impuse de invaliditate; ultima ipoteză pare mult mai verosimilă (Emery, 1968).

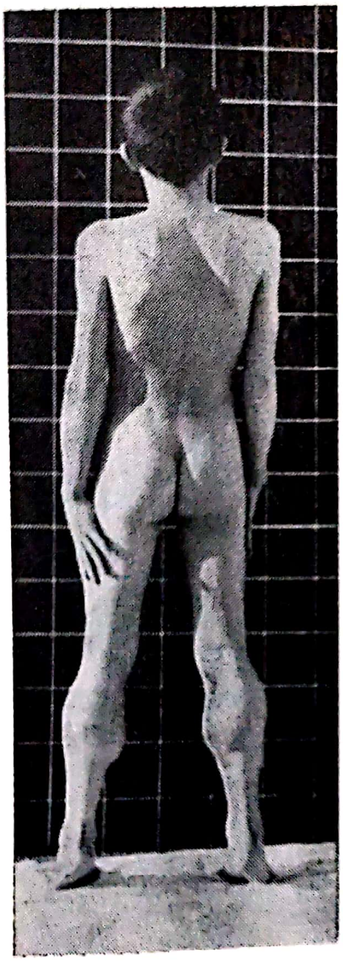


Fig. 17. — DMP Duchenne.

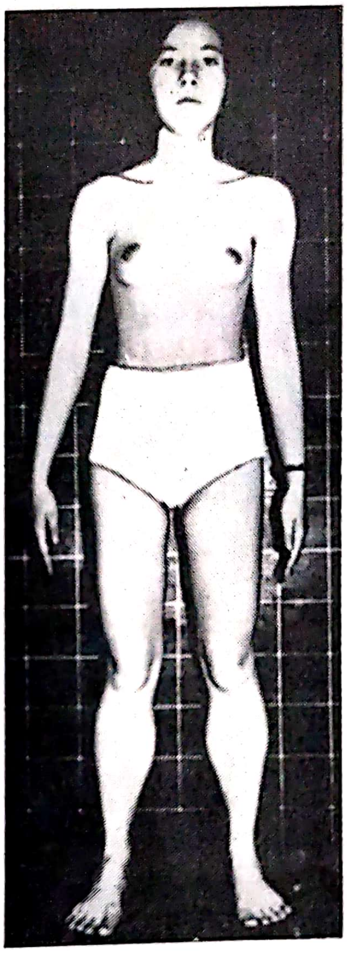


Fig. 18. — DMP fenotip Duchenne la sexul feminin.

DMP X-RECESIVĂ BENIGNĂ BECKER-KIENER

Caracteristicile definitorii ale acestei entităţi sînt (Becker, 1964):

(1) debutul între 5 şi 25 ani, cu expresivitate strict limitată la sexul masculin;

(2) posibilitatea de transmitere de la bolnav prin fiicele vectoare, nepoţilor săi;

(3) evoluție benignă, fără a influența sensibil durata medie de viață;

(4) absența cardiomiopatiei;

(5) hipertrofii persistente ale moleților. Simptomatologia clinică este o miniatură a celei descrise în DMP Duchenne.

DMP DE CENTURĂ

Conform definiției lui Walton (1962), caracteristicile acestei forme sînt:

(1) expresivitate variabilă la ambele sexe, afecțiunea avînd un caracter autosomal-recesiv;

(2) debutul după a doua decadă de viață;

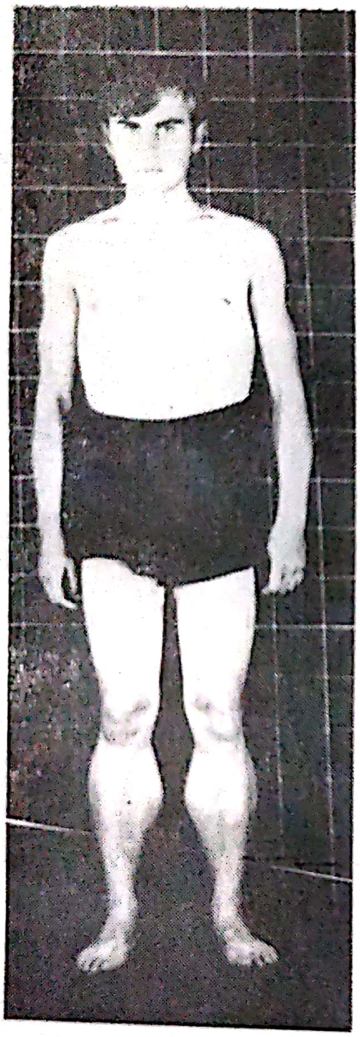


Fig. 19. — DMP Becker-Kiener.

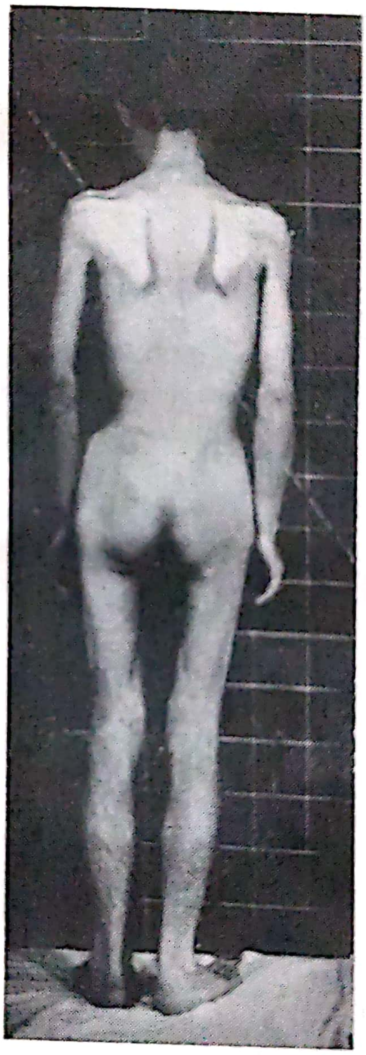


Fig. 20. — DMP de centură.

(3) interesarea preferențială a musculaturii scapulare și pelviene, hipertrofiile fiind rare;

(4) cazurile abortive sînt posibile.

Severitatea și ritmul progresivității variază, influențînd sensibil speranța de viață.

Aspectul fenotipic este variabil în funcție de grupul muscular inițial afectat și de ritmul de progresivitate. Debutul pelvian anticipează o evoluție mai malignă.

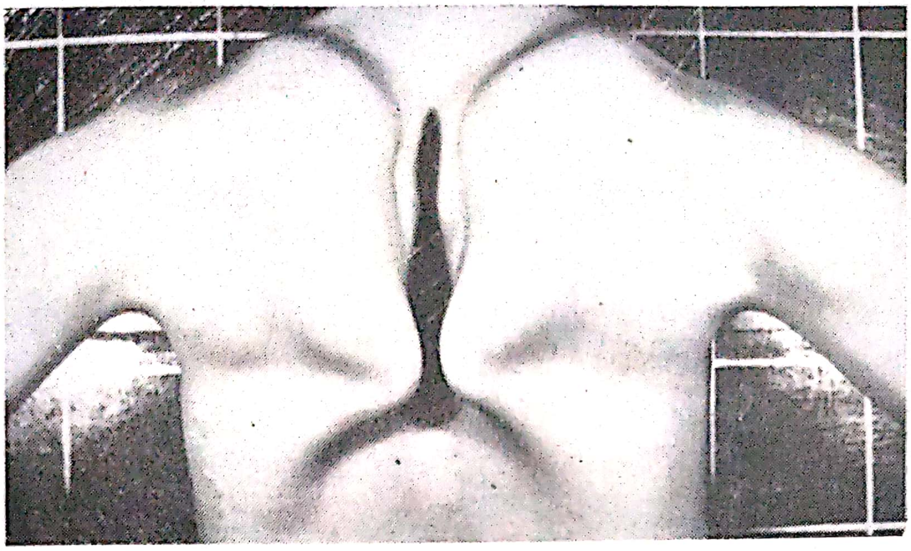


Fig. 21. — DMP de centură : *scapulae alatae.*

Musculatura pelviană, ca și cea scapulară sînt afectate într-o anumită ordine : inițial cvadricepsul, sartoriusul și respectiv bicepsul, brahio-radialul și porțiunea claviculară a pectoralului și doar în ultimă instanță, vastul lateral și deltoidul. În cursul evoluției are loc un proces de distalizare vizibil în special la musculatura peroneală.

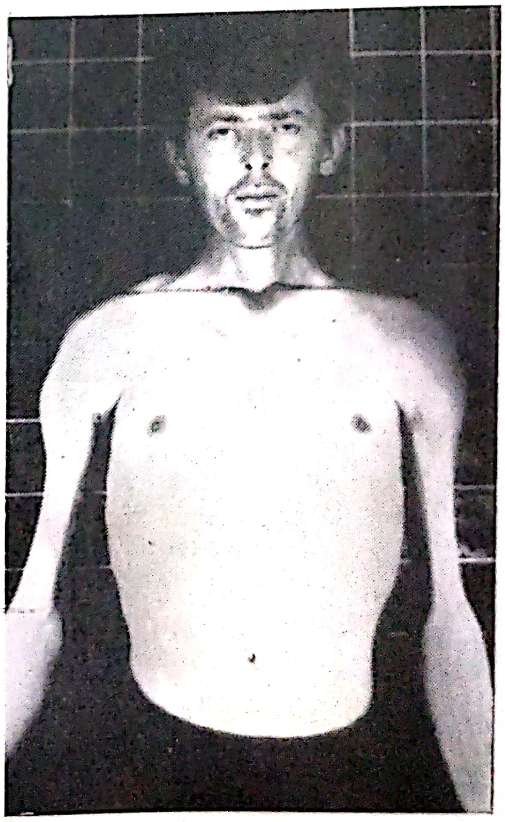


Fig. 22. — DMP de centură : se observă amiotrofia marcată a bicepsului și respectarea relativă a deltoidului și musculaturii antebrațului.

Reflexele osteotendinoase diminuă și dispar, cu excepția tricipitalului și achilianului, vizibile multă vreme. Într-o treime din cazuri se pot observa hipertrofii ale gemenilor, vastului lateral și deltoidului. Contracturile și deformațiile scheletice sînt rare. Interesarea cardiacă este nespecifică și rareori manifestă. Inteligența este normală.

DMP FACIO-SCAPULO-UMERALĂ

Criteriile definitorii formulate de Walton (1962) sînt următoarele :

(1) transmisie autosomal dominantă, cu expresivitate la ambele sexe și în mod excepțional transmisie legată de sex sau recesivă ;

(2) debutul posibil din prima decadă de viață, simptomatologia fiind manifestă la față ;

(3) hipertrofia musculară, deformațiile scheletice și retracțiile sînt rare ;

(4) evoluția este lentă, influențînd neglijabil speranța de viață.

Faciesul acestor bolnavi este caracteristic : rîsul este „transversal'', buza superioară proeminentă (buză de tapir), lagoftalmia este constantă.

Trebuie subliniat faptul că fenotipul facio-scapulo-umeral este generat de mecanisme patogenice variate : sindromul scapulo-peronier (Blyth și Pugh, 1959), polimiozite (Munsat și Piper, 1971) și chiar miopatii mitocondriale (Lapresle și colab., 1972). O altă circumstanță definitorie este frecvența cazurilor abortive, mulți dintre bolnavi ignorînd suferința lor.

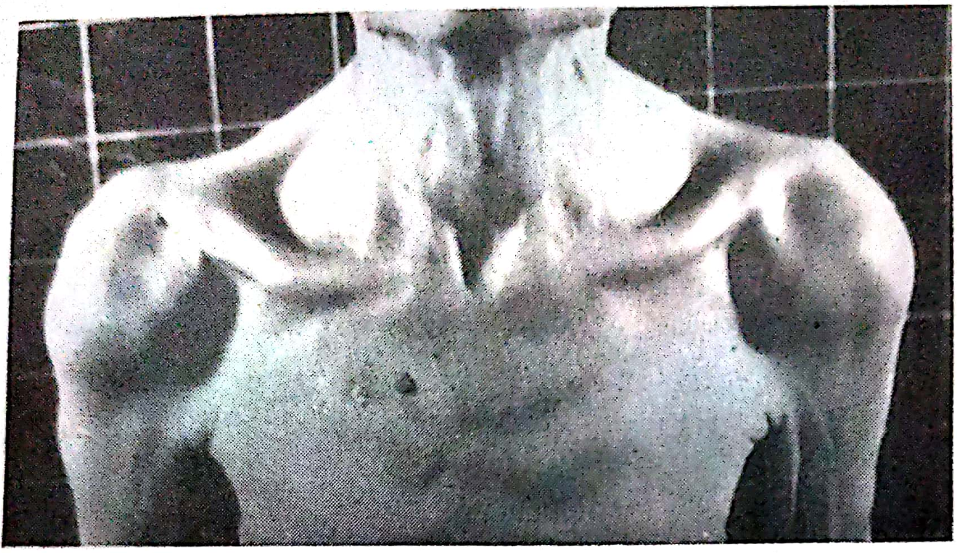


Fig. 23. — DMP de centură : amiotrofii marcate la nivelul centurii scapulare.

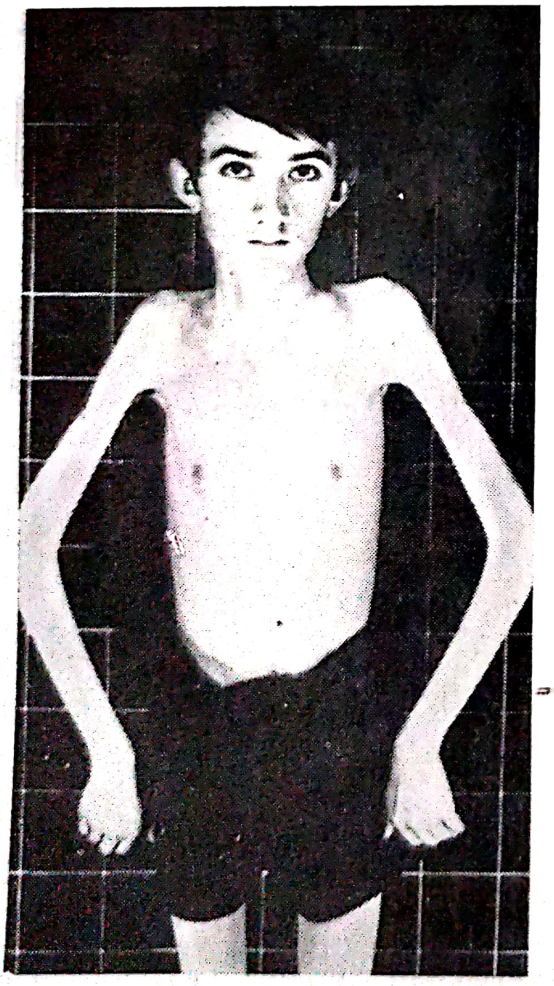


Fig. 24. — DMP de centură : retracții tendinoase marcate.

DMP DISTALE

Existența unei „miopatii distale'' contravenea concepției clasice a interesării strict proximale în aceste afecțiuni. Prima fundamentare a conceptului de DMP distală aparține lui Welander (1951) care, într-o experiență unică, investigînd peste 250 de cazuri în Suedia, a demonstrat definitiv, utilizînd EMG și biopsia musculară, realitatea caracterului miogen al bolii.

Debutul are loc între 40—60 de ani (distrophia musculorum tarda hereditaria), primii afectați fiind mușchii mici ai mîinii și musculatura gambei ; procesul patologic are doar o vagă tendință de proximalizare. Evoluția este foarte benignă, cu excepția cazurilor de homozigotism pentru gena dominantă.

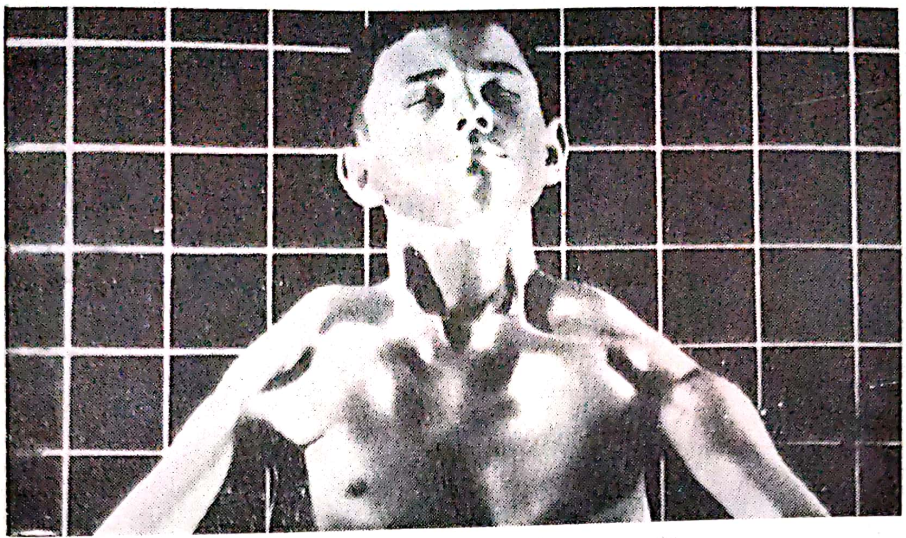


Fig 25. — DMP facio-scapulo-humerală.

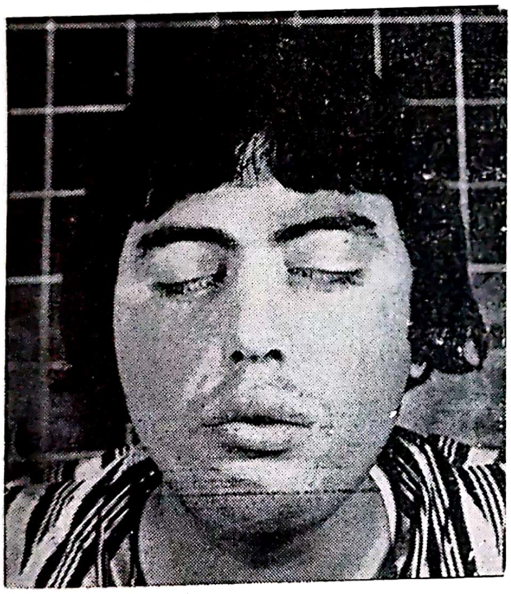


Fig. 26. — DMP facio-scapulo-humerală cu facies caracteristic: lagoftalmie și buză de tapir.

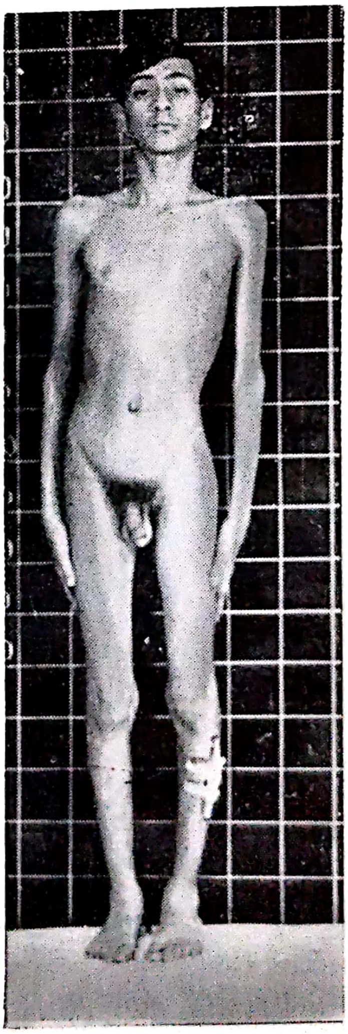


Fig. 27. — DMP distală. →

Se părea că afecţiunea este limitată la o anumită zonă scandinavă, dar recent Sumner şi colab. (1971) au descris afecţiunea la o familie britanică.

Biemond (1955) a descris varianta juvenilă a DMP distale cu debut în jurul vîrstei de 2 ani, evoluţie lentă, cu lungi perioade staţionare. Recent, s-au formulat unele rezerve asupra substratului miogen al acestei forme dominante, datorită publicării de către Van der Does şi colab. (1968), a unui caz cu atrofie T_1.

DMP OCULARE

Caracterizată prin oftalmoplegie externă progresivă fără miastenie, debutînd la orice vîrstă, Kiloh şi Nevin (1951) au denumit ,,miopatia oculară'' o afecţiune interesînd musculatura extrinsecă a globilor oculari şi prezentînd un aspect anatomopatologic ,,miogen''. Cîteva studii autopsice (Cogan şi colab., 1962; Ross, 1963) au confirmat integritatea nucleilor oculomotori bulbo-pontini.

Poziţia nosologică a afecţiunii s-a complicat odată cu semnalarea de către Kearns şi Sayre (1958) a asocierii retinitei pigmentare atipice, cu o frecvenţă statistic semnificativă. Ulterior s-au semnalat ca simptome asociate şi nanismul, ataxia, spasticitatea, demenţa, hiperalbuminorahia şi blocul atrioventricular, complex simptomatic pe care Drachman (1968) îl denumeşte foarte sugestiv ,,oftalmoplegie plus''.

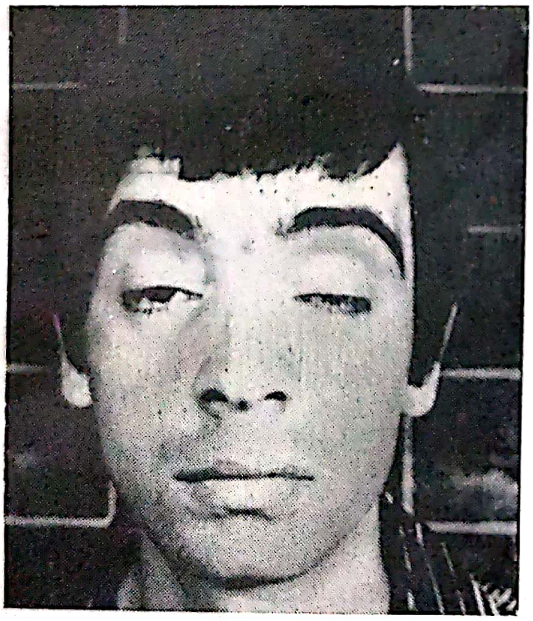


Fig. 28. — DMP oculară.

Datele acumulate ulterior au făcut şi mai ambiguă poziţia nosologică a oftalmoplegiei plus. Analogiile fenotipice cu sindromul Refsum sau cu A-lipoproteinemia sugerează ca numitor comun al sindromului, un defect metabolic. Asocierea cu atrofia spinală Kugelberg-Welander (Aberfeld şi colab., 1965), dar şi cu DMP distală juvenilă Biemond (Satoyoshi şi colab., 1965), indică un sindrom de cauzalitate plurifactorială.

Un aspect histochimic particular, constînd în aglomerarea periferică a mitocondriilor în coincidenţă topografică cu acumulare excesivă de lipide (fibre ragget-red), a fost observat atît în fibra musculară striată (Olson şi colab., 1972), cît şi în cerebel (Schneck şi colab., 1973). Dacă la aceste elemente

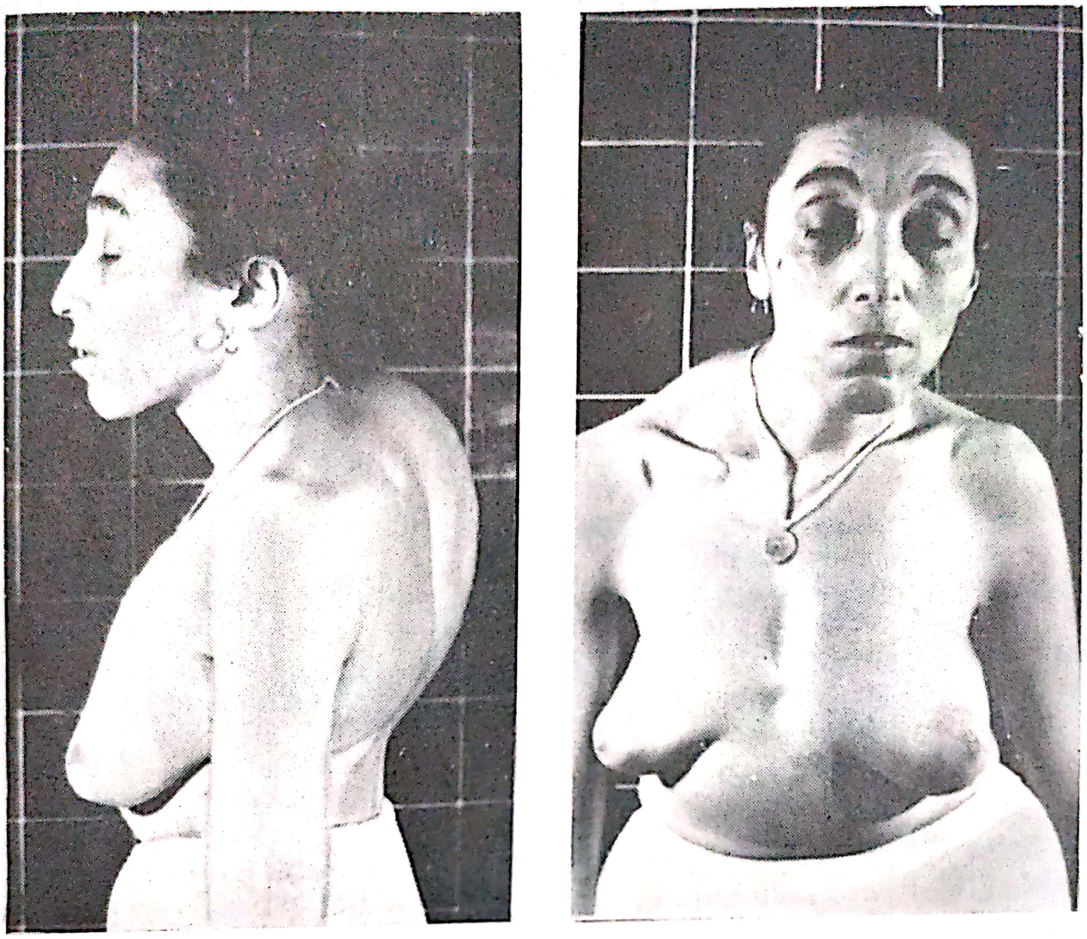


Fig. 29 și 30. — Oftalmoplegie plus.

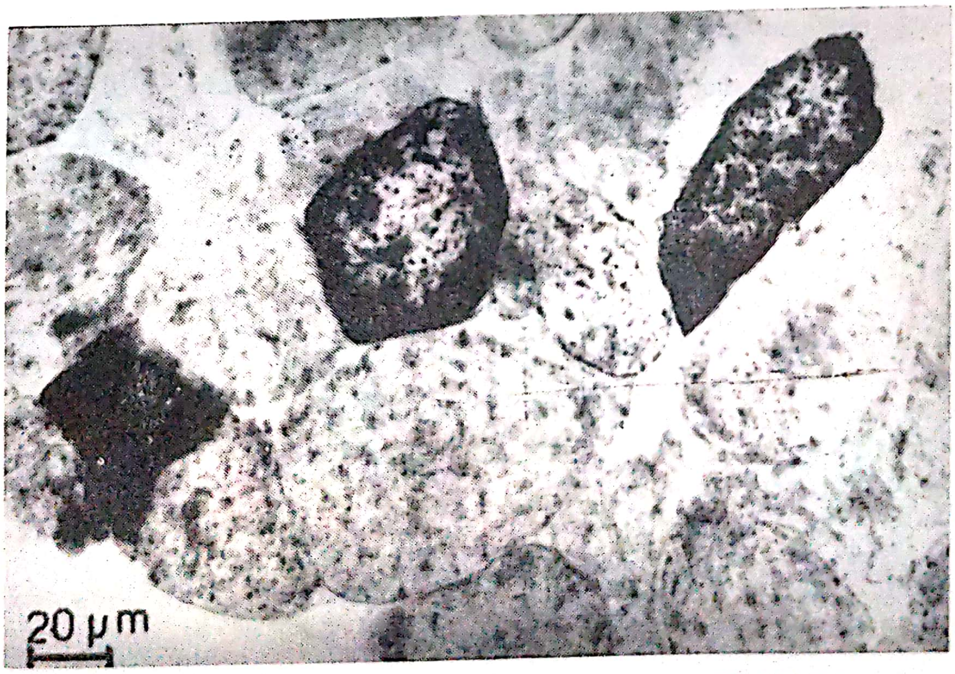


Fig. 31 — Oftalmoplegie plus : fibre *ragged-red* (NADHTR).

se adaugă și detaliile structurale particulare ale musculaturii oculare, ca și integritatea inervației sale, relevată de studii electronooptice în această boală (Koerner și Schlote, 1972), rezultă dificultatea de a atribui oftalmoplegiei plus o anumită etiologie și o determinantă patogeneză.

DMP OCULO-FARINGIANĂ

Victor și colab. (1962) au individualizat o miopatie tardivă, debutînd în a patra decadă de viață, cu două simptome majore, oftalmoplegia externă progresivă și disfagia. Modul de transmitere este autosomal dominant, cu penetranță masivă în populația canadiană de origine franceză (Barbeau, 1966). În afara acestei populații se mai cunosc doar 15 familii (Campanella și colab., 1975).

Afecțiunea este evident diferită de oftalmoplegia plus, dar s-au semnalat unele interferențe cu distrofia miotonică, în special în ceea ce privește creșterea concentrației serice a IgG, atrofie gonadică și leziuni ale musculaturii netede (Russe și colab., 1967).

Biopsia musculară EMG atestă determinismul miogen al afecțiunii.

Un fapt oarecum particular este asocierea frecventă a miopatiei oculoparingiene cu cancerul de stomac la populația hispano-americană, situație care sugerează posibilitatea unor fenocopii consecutive polimiozitei paraneoclazice (Satoyoshi și colab., 1971).

DMP CONGENITALE

DMP congenitale sînt manifeste clinic de la naștere, ceea ce le diferențiază de alte distrofii musculare, care, deși depistabile cu mijloace paraclinice din primele zile de viață, devin evidente clinic cu o latență de cîțiva ani.

Tipul Fukuyama. Fukuyama și colab. (1960) au descris un tablou clinic dominat de hipotonie congenitală afectînd și fața, retracții tendinoase, oligofrenie și frecvent, convulsii.

EMG este miogen.

Nonaka și col. (1972), într-un studiu ultrastructural al mușchiului, relevă ca aspect particular, penetrarea prin sarcolemă a fibrilelor de colagen.

Evoluția ulterioară este foarte variabilă și imprevizibilă. Afecțiunea este cunoscută numai în populația japoneză.

Sindromul Cornelia de Lange se caracterizează prin hipotonie generalizată progresivă, în special a musculaturii feței și gîtului, determinînd un deficit motor grav.

Histologia musculară și EMG au fost interpretate ca miogene.

Evoluția este lentă, spre insuficiență respiratorie (D'Attoma și col., 1970).

Tipul Batten-Turner reprezintă mai mult un exemplu de retardare motorie lent reversibilă, fără modificări histologice ale mușchiului și cu o enzimogramă serică normală.

Hipotonia congenitală benigna tip Walton este considerată o retardare a mielinizării circuitului (Walton, 1957).

Hipotonie generalizată severă cu aminoacidurie selectivă (ornitină, lizină, cistină și arginină), reversibilă pînă în jurul vîrstei de trei ani (Clara și Lowenthal, 1965) și o variantă caracterizată prin oftalmoplegie, hipotonie și aminoacidurie (Hurwitz și colab., 1969), sînt două complexe sindromatice cu caracter congenital, tributare probabil unor defecte polialelice.

S-au raportat DMP congnitale distale (Heyck și Laudahn, 1969) dintre care o familie cu anomalii mitocondriale (Lapresle și colab., 1972).

TESTE PARACLINICE DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul de certitudine al distrofiilor musculare, nu atît ca formă clinică, cît ca substrat patologic, este un diagnostic paraclinic, care mizează pe trei elemente esențiale : enzimograma serică, biopsia musculară și EMG.

Enzimograma serică. Activitățile serice ale unor enzime glicolitice (ALD, LDH) sau, în orice caz, de origine sarcoplasmatică (în special CPK) înregistrează creșteri mai mult sau mai puțin evidente, în funcție de forma clinică și de momentul evoluției (Heyk și Laudahn, 1969).

Valorile cele mai înalte se înregistrează în DMP Duchenne în perioada de evoluție floridă ; creșteri modeste sau chiar nesemnificative apar în DMP oculare și în fazele terminale ale tuturor formelor clinico-genetice (Dreyfus și Shapira, 1962).

Karr și Pearson (1965) au stabilit un paralelism evident între modificările izoenzimogramei serice și titrurile activităților enzimelor sarcoplasmatice, demonstrînd astfel originea lor musculară.

Hiperactivitățile CPK la nivel seric constituie un test de deosebită valoare diagnostică, datorită faptului că singura circumstanță care le mai poate induce la un asemenea nivel este infarctul miocardic și într-o mult mai mică măsură, hipotiroidismul.

Atenuarea deperdiției enzimatice în decursul evoluției leziunilor musculare, nu reprezintă nici pe departe efectul unui control mai eficient al pierderilor, ci expresia epuizării sursei de enzime.

Biopsia musculară este sugestivă pentru diagnostic încă din perioada preclinică a bolii, cu condiția de a fi analizată de un expert. Interpretările de rutină conduc aproape fără excepție la rutina erorii.

În fazele tardive precizia diagnosticului biopsic este simțitor redusă.

În intrepretarea biopsiei musculare trebuie să se țină cont de faptul că nici un element lezional nu este caracteristic procesului distrofic, dar că ansamblul acestor leziuni, corect interpretate, conturează o formulă lezională foarte sugestivă.

Drachman și col. (1969), ca și Mumenthaler (1969) au atras atenția asupra existenței modificărilor de tip „miogen" în mușchiul cronic denervat, iar Dastur și Razzak (1973) relevă aspecte sugestive pentru denervare într-o proporție importantă din biopsiile musculare ale bolnavilor distrofici ; existența „miopatiei în neuropatie" și a „neuropatiei în miopatie", este formal observabilă în orice proces amiotrofic cronic, situații ilustrate în special de amitrofia spinală Kugelberg-Welander și respectiv DMP X-recesivă benignă Becker-Kiener (Radu, 1977).

EMG. Parametrii definitorii ai traseelor electromiografice în distrofiile musculare sînt următorii (Buchthal și Rosenfalck, 1963) :

(1) absența activității bioelectrice spontane, cu excepția fenomenelor pseudomiotonice prezente în 4% din cazuri ;

(2) reducerea duratei medii a potenţialelor de unitate motorie sub 80% din valorile normale;

(3) diminuarea amplitudinii maxime a traseelor cu mai mult de 30%;

(4) diminuarea dimensiunilor teritoriului unităţilor motorii cu mai mult de 30%;

(5) imposibilitatea gradării complexităţii traseelor şi instituirea imediată a interferenţei, nemotivate de intensitatea solicitărilor;

(6) creşterea incidenţei polifazismului;

(7) gradul de sincronizare normal.

Aceste modificări survin progresiv, avînd o dinamică care reflectă destul de fidel evoluţia leziunilor musculare.

Ludin (1970) a demonstrat, utilizînd microelectrozi implantaţi intracelular, un anumit grad de depolarizare a fibrei musculare provenite de la bolnavi cu DMP Duchenne.

GENETICA DISTROFIILOR MUSCULARE

Distrofiile musculare progresive sînt determinate de gene monofactoriale.

DMP X-RECESIVĂ DUCHENNE

Caracterul X-recesiv al DMP Duchenne este demonstrabil în peste 90% din cazuri; el rezultă din incidenţa sa aproape exclusivă la sexul masculin şi existenţa stigmatelor distrofice la persoanele de sex feminin din familie, denumite vectoare (Walton şi Nattras, 1954); restul de 10% din cazuri, fenotipic nediferenţiabile de DMP Duchenne şi care vor fi denumite generic în continuare fenotip Duchenne, recunosc alte modalităţi de transmisie genetică.

Fenotipul Duchenne apare vehiculat autosomal recesiv în unele familii, avînd o evoluţie mai benignă, un debut mai tardiv şi afectează ambele sexe (Emery şi Walton, 1967; Radu şi Stenzel, 1969 b). Skyring şi McKusick (1961) remarcă că spre deosebire de forma X-recesivă, în care suma algebrică a undelor R şi S în V_1 este supranormală, acest parametru nu se modifică în cazurile autosomal recesive.

Fenotipul Duchenne la sexul feminin este posibil, chiar în condiţii de recesivitate legată de cromozomul X, în următoarele circumstanţe:

— Mariajul unei vectoare XX' cu un bolnav YX', probabilitate care nu depăşeşte, considerînd rata mutaţională, frecvenţa vectoarelor şi fitness-ul acestor bolnavi, valori de ordinul 10^{-10}.

— Dubla mutaţie pe gamet de formă homozigotă X'X', probabilistic nu mai frecventă de 10^{-10}.

— Sindrom Turner cu mutaţie distrofică, într-un mozaic de forme X'X/X'O; probabilitatea este de 10^{-8} şi asemenea cazuri au fost deja raportate (Walton, 1956; Ferrier şi colab., 1965).

— Mozaic X'X XX printr-o lyonizare preferenţială la nivelul celulei musculare. Echilibrul de lyonizare este cel care condiţionează marea variabilitate fenotipică a vectoarelor.

Starea de vectoare. Caracterul X-recesiv al genei distrofice indică posibilitatea ca mamele băieţilor afectaţi şi probabilitatea ca 50% dintre surorile bolnavilor să vehiculeze gena mutantă distrofică. Expresivitatea la nivel fenotipic al stării de vectoare este inconstantă şi limitată de intensitatea lyonizării selective contra cromozomului X', purtător al genei mutante (Lyon, 1962). Prevalenţa vectoarelor este de ordinul $22,4 \cdot 10^{-6}$. Se consideră că o proporţie semnificativă dintre femeile etichetate DMP de centură sînt de fapt vectoare simptomatice de DMP X-recesivă Duchenne (Radu şi Stenzel, 1969 a).

La nivel infraclinic stigmatele distrofice sînt detectabile în peste 90% dintre mamele bolnavilor distrofici (Radu şi colab., 1968), utilizînd un sistem de investigaţii pluridimensional, incluzînd EMG cantitativă, histoenzimologie, microscopie electronică şi determinări repetate ale CPK serice.

Posibilitatea depistării unei largi proporţii de vectoare are două implicaţii majore : prima de ordin teoretic, vizează valoarea reală a ratei mutaţionale ; a doua, de ordin practic, creează premizele unei profilaxii eficiente a afecţiunii.

Rata mutaţională în prezent acceptată pentru DMP X-recesivă Duchenne, este de ordinul 10^{-5}, printre cele mai înalte din genetica umană (Gardner-Medwin, 1970) ; date recente au reevaluat rata mutaţională la numai $4,2. 10^{-6}$ (Roses, 1976 ; Radu şi colab., 1976), fapt care extinde sensibil posibilităţile de profilaxie ale afecţiunii.

Profilaxia este posibilă prin depistarea stării de vectoare. Leziunile musculare distrofice sînt deja constituite în săptămîna a 16-a de gestaţie, ceea ce permite încă intervenţia în timp util pentru întreruperea sarcinii în curs (Toop şi Emery, 1974). Riscul empiric este calculabil prin metoda Bayesiana, în funcţie de valorile CPK ale mamei şi de gradul antecedentelor sale distrofice (Emery şi Morton, 1968).

Hanson şi colab. (1968) au raportat chiar un caz de depistare fortuită a unei vectoare, iar Beckmann şi colab. (1976), utilizînd CPK ca element test într-un screening pe un eşantion semnificativ, estimează frecvenţa cazurilor depistabile din a cincea zi de viaţă la 1 : 3 000.

DMP X-RECESIVĂ BECKER-KIENER

Prin studii de linkage Emery şi colab. (1969) au demonstrat că locusurile DMP Becker-Kiener şi DMP Duchenne sînt distante, dar că primul este relativ apropiat de cel pentru deuteranopie. Locusul Becker-Kiener apare intens segregat şi faţă de cele pentru factorul Xg şi glucozo-6-fosfat dehidrogenazei. Nu se cunosc relaţiile genelor distrofice cu gena pentru factorul Xm.

Valorile fracţiunilor de recombinare dintre discromatopsie şi DMP Becker-Kiener, respectiv DMP Duchenne, fiind de 0,23 şi respectiv 0,16, se poate conclude că genele celor două distrofii musculare legate de cromozomul X, nu sînt alele.

FORME PARTICULARE DE DMP X-RECESIVĂ

Heyck şi Laudahn (1969) şi Robert şi Vignon (1970) susţin existenţa unei variante tardive cu debut în a patra decadă de viaţă.

Variantele caracterizate prin evoluţie benignă dar cu interesare cardiacă (Mabry şi colab., 1965) la care se pot cumula alte simptome atipice (contracturi, absenţa hipertrofiilor), aşa cum au fost descrise într-o familie cu mare concordanţă fenotipică (Cammann şi colab., 1974), reprezintă încă observaţii izolate.

DMP DE CENTURĂ

Modalitatea de transmisie a bolii este autosomal recesivă cu penetranţă totală şi expresivitate variabilă la ambele sexe. Incidenţa, prevalenţa şi rata mutaţională sînt de ordinul 10^{-5}. Relaţiile cu alte caractere autosomal recesive de tipul grupelor sanguine, PTC sau factorul secretor, nu sînt cunoscute.

Există un larg contingent de cazuri sporadice, pe care analiza de segregaţie efectuată de Hudson (1963) îl cifrează la 49% din totalitatea cazurilor de DMP de centură. Se presupune că aceste cazuri ilustrează expresivitatea ocazională a genei recesive la un heterozigot, ceea ce presupune şanse reduse de repetabilitate în aceeaşi familie. Pentru o asemenea interpretare pledează valoarea ratei mutaţionale a formei sporadice, de zece ori inferioară celei autosomal recesive, estimată la $0{,}36.10^{-5}$.

DMP FACIO-SCAPULO-UMERALĂ

Afecţiunea este autosomal dominantă cu expresivitate foarte variabilă (Morton şi colab., 1963), dar există şi o formă recesivă raportată de Stevens (1954). Incidenţa afecţiunii pare să varieze sensibil între diferitele zone geografice: pentru Bavaria, Becker (1964) raportează valori de ordinul $2 \cdot 10^{-5}$, în timp ce în Wisconsin valoarea estimată a fost de $3{,}8 \cdot 10^{-6}$ (Morton şi colab., 1963).

DMP DISTALE

Numărul redus al cazurilor cunoscute nu permite încă o analiză genetică cantitativă satisfăcătoare. Rezumînd datele prezentate de Welander (1951) şi Sumner (1971), gena responsabilă este dominantă cu expresivitate atenuată (exceptînd rarele cazuri de homozigotism pentru un caracter dominant, unde expresivitatea este violentă), dar penetranţa mare, diferită între sexe: 80% la bărbaţi şi 69% la femei.

Familia britanică descrisă de Sumner şi colab. (1971) este considerată de autori — datorită marilor diferenţe fenotipice dintre sexe, ca o formă distinctă de dystrophia musculorum tarda hereditaria Welander.

DMP OCULARĂ

Afecţiunea apare autosomal recesivă cu penetranţă redusă şi rată mutaţională înaltă, sugerată de marele număr de cazuri sporadice. Oftalmoplegia plus, este probabil determinată poligenic, gena definitorie fenotipic fiind probabil dominantă, iar genele adiţionale recesive.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul pozitiv se impune atunci cînd enzimograma serică este anormală și EMG de tip miogen; biopsia musculară de obicei confirmă supoziția diagnostică.

Criteriile clinice sînt de mai mare utilitate pentru diferențierea diverselor tipuri genetice, care beneficiază de o expresie fenotipică relativ caracteristică.

Diagnosticul pozitiv implică deci, în primul rînd, diagnosticul de tip de proces patologic, care este esențial paraclinic și cel de formă clinico-genetică, la care contribuția particularităților fenotipului și studiul genetic sînt decisive.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Criteriile de diagnostic diferențial sînt de asemenea de ordin paraclinic, pentru că, mai ales la debut, individualitatea fenotipică este precară, iar fenocopiile în ambele sensuri sînt frecvente.

Examenul EMG triază de obicei afecțiunile denervative care pot mima distrofiile musculare: amiotrofia spinală juvenilă Kugelberg-Welander, polineuropatiile și poliradiculonevritele pseudomiopatice.

Numeroase colagenoze determină inițial un tablou pseudomiopatic, pe care testele imunologice, EMG și în special biopsia musculară îl deconspiră.

Polimiozitele la orice vîrstă, pot fi confundate, atît în faza acută cît și în cea cronică, cu distrofiile musculare. Totuși, caracterul nefamilial, evoluția mult mai rapidă, uneori capricioasă, răspunsul favorabil la hormonii corticoizi și în special biopsia musculară, sînt revelatorii pentru diagnostic.

Sindromul miastenic-miopatic este rar și adesea este dificil de descifrat dacă este vorba de o miastenie cu modificări musculare grave, sau de o distrofie musculară al cărui deficit motor simulează o miastenie. Examenul de stimulo-detecție și probele farmacodinamice, elucidează existența defectului sinaptic. Reacția de potențare în trepte (staircase) este uneori modificată în miastenie (Slomic și colab., 1968), dar a fost semnalată și în distrofiile musculare (Desmedt și Emeryk, 1968).

Orice distrofie musculară congenitală trebuie investigată cu atenție, întrucît foarte frecvent constituie doar manifestarea impersonală la nivel fenotipic, a unor defecte enzimatice sau a unor alterații morfologice deosebit de interesante și de semnificative sub raport euristic: glicogenozele, miopatiile mitocondriale, miopatia nemalinică, aspecte de patologie a miogenezei.

Diagnosticul diferențial al oftalmoplegiei plus trebuie să ia în considerare miopatia tirotoxică, miastenia și oftalmoplegia exoftalmică condiționată de excesul LATS.

EVOLUȚIA NATURALĂ ȘI PROGNOSTICUL

Evoluția tuturor distrofiilor musculare este lent progresivă; ritmul însă diferă sensibil de la o formă clinico-genetică la alta. În general și în cazul distrofiilor musculare este valabilă observația că formele cu debut precoce au o evoluție mai nefavorabilă.

DMP Duchenne determină imobilizarea pînă la vîrsta de 11 — 13 ani, iar bolnavul se pierde prin intercurenţe la finele celei de a doua decade, rareori în cea de a treia decadă de viaţă.

Toate celelalte forme clinico-genetice au un prognostic vital mult mai bun, dar imobilizarea survine în majoritatea cazurilor după două decenii de evoluţie.

Formele distale sînt aparent mai benigne decît cele proximale, desigur şi datorită faptului că funcţionalitatea grupelor musculare proximale condiţionează mersul.

TRATAMENT

Orice terapie medicamentoasă, chiar cele aparent fundamentate teoretic, au dezamăgit.

Singura atitudine raţională este deocamdată cea profilactică: depistarea vectoarelor şi formularea consultului genetic pertinent în funcţie de riscul empiric.

BIBLIOGRAFIE

(1) Aberfeld, D. C., Hinterbuchner, L. P., Schneider, M. — Brain, 88 : 313—322 (1965).
(2) Adams, R. D. — Diseases of muscle, Harper & Row, New York (1975).
(3) Barbeau, A. — In : Progressive muskeldystrophie, myotonie, myasthenie (F. Kuhn, Ed.), pp. 102—109, Springer-Verlag, New York (1966).
(4) Becker, P. E. — Humangenetik, Band III/1 Thieme Verlag Stuttgart (1964).
(5) Veckmann, R., Scheuerbrandt, G., Antonik, A. — *Mschr. Kinderheilk.*, 124 : 658—659 (1976).
(6) Biemond, A. — *Acta Psych. Neurol. Scand.*, 30 : 25—38 (1955).
(7) Blyth, H., Pugh, R. J. — *Ann. hum. Genet.*, 23 : 127—163 (1959).
(8) Bradley, W. G., O'Brien, M. D., Walder, D. N. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 32 : 466—473 (1975).
(9) Buchthal, F., Rosenfalck, P. — In : Muscular dystrophy in man and animals (G. H. Bourne, M. Golarz, Ed.) pp. 193—262, Karger, New York (1963).
(10) Cammann, R., Vehreschild, T., Ernst, K. — *Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.)* 26 : 431—438 (1974).
(11) Campanella, G., Filla, A., Serlenga, L., Federigo, A., Buscaino, G. A. — *Rev. Neurol. (Paris)* 131 : 615—628 (1975).
(12) Chazot, G., Fournis, Y., Robert, G., Aimard, G., Devic, M. — *Lyon Medical*, 228 : 421—425 (1972).
(13) Clara, R., Lowenthal, A. — *Acta neurol. belg.*, 65 : 911—936 (1965).
(14) Cogan, D. G., Kuwabara, Y., Richardson, E.P. jr. — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 111 : 42—56 (1962).
(15) Dastur, D. K., Razzak, Z. A. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 36 : 390—410 (1973).
(16) D'Attoma, G., Colucci, G., Gennari, G. C. — *Minerva Ped.*, 22 : 21—24 (1970).
(17) Demos, J. — *Clin. Genet.*, 4 : 79—90 (1973).
(18) Desmedt, J. E., Emeryk, B. — *Amer. J. Med.*, 45 : 853—873 (1968).
(19) Drachman, D. A. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 18 : 654—674 (1968).
(20) Drachman, D.A., Wetzel, N., Wasserman, M. — *Neurology (Minneap.)*, 19 : 282—283 (1969).
(21) Dreyfus, J. C., Schapira, G. — Biochemistry of hereditary myopathies, Ch. Thomas Publ. Springfield (1962).
(22) Dubowitz, V., Brooke, M. H. — Muscle biopsy : a modern approach, W. B. Saunders Company Ltd. London (1973).
(23) Emery, A.E.H., Walton, J. N. — În : Progress in medical genetics, vol. 5, pp. 116—145 (A. G. Steingerg and A. G. Bearus, Eds.) Grune & Stratton, New York (1967).

(69) Radu, H. — Patologia unităţii motorii, Editura medicală, Bucureşti (1977).
(70) Radu, H., Killyen, I., Ionescu, V., Radu, A. — *Europ. Neurol.* (1977).
(71) Robert, J. M., Vignon, E. — *J. med. Montpellier*, 5 : 386—394 (1970).
(72) Roses, A. D., Appel S. H. — *Lancet*, 2 : 1 400 (1974).
(73) Roses, A. D. — Comunicare personală (1976).
(74) Ross, R. T. — *Brain*, 86 : 67—74 (1963).
(75) Rowland, L. P., Layzer, R. B., Kagen, L. — *Arch. Neurol.*, 18 : 272—276 (1968).
(76) Russe, H., Busey, H., Barbeau, A. — In: Proceedings of the second, international congress of neurogenetics, pp. 1—5 (A. Barbeau, Ed.) Excerpta Medica, Amsterdam (1967).
(77) Satoyoshi, E., Murakami, K., Kowa, H., Kinoshita, M., Torii, J. — *Amer. J. Ophthal.*, 59 : 668—673 (1965).
(78) Satoyoshi, E., Kinoshita, M., Suzuki, Y., Nakajima, T. — *Clin. Neurol.*, 11 : 380—385 (1971).
(79) Schapira, G., Dreyfus, J. C., Schapira, F.—*Sem. Hôp. (Paris)*, 29, 1 917—1 920 (1953).
(80) Schneck, L., Adachi, M., Briet, P., Wolintz, A., Volk, B. W. — *J. neurol. Sci.*, 19 : 37—44 (1973).
(81) Sibley, J. A., Lehninger, A. L. — *J. Nat. Cancer Inst.*, 9 : 303—309 (1949).
(82) Skyring, A., McKusick, V. A. — *Amer. J. med. Sci.*, 242 : 534—547 (1961).
(83) Slomic, A., Rosenfalck, A., Buchtal, F. — *Brain Research*, 10 : 1—78 (1968).
(84) Stevens, J. R. — *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 72 : 726—741 (1954).
(85) Sumner, D., Crawfurd, d'A., Harriman, D. G. T. — *Brain*, 94 : 51—60 (1971).
(86) Susheela, A. K., Kaul, R. D., Sachdeva, K. — *J. neurol. Sci.*, 30 : 96—102 (1974).
(87) Toop, J., Emery, A. E. H. — *Clin. Genet.*, 5 : 230—233 (1974).
(88) Tomlinson, B. E., Walton, J. N., Irving, D. — *J. neurol. Sci.*, 22 : 305—327 (1974).
(89) Van Der Does de Willebois A. E .M., Bethlem, J., Meijer, A. E. F., Simons, A. J. R.— *Neurology (Minneap.)*, 18 : 383—390 (1968).
(90) Victor, M., Hayes, R., Adams, R. D. — *New Engl. J. Med.*, 267 : 1267 — 1272 (1962).
(91) Walton, J. N., Nattras, F. J. — *Brain*, 77 : 169—183 (1954).
(92) Walton, J. N., Geschwind, R., Simpson, J. A. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 19 : 224—231 (1956).
(93) Walton, J. N. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 20 : 144—154 (1957).
(94) Walton, J. N. — In: Muscular dystrophy in man and animals, pp. 264 — 324. (G. H. Bourne and N. Golarz, Eds.) S. Karger, Basel (1962).
(95) Welander, L. — *Acta med. Scand.*, 141 : 1—124 (1951).

PATOLOGIA EXCITABILITĂŢII INTRINSECI

Istoric: Leyden (1874) a prezentat prima descriere a fenomenului miotonic, dar aportul decisiv revine Dr. Thomson care studiază cazurile din propria sa familie, în care miotonia se perpetua de cîteva generaţii, el însuşi fiind afectat. Monografia sa „Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln infolge von ererbter psychischer Disposition (Ataxia muscularis)" publicată în 1876, oferă o descriere exemplară a miotoniei pure. Un deceniu după descrierea princeps, Erb (1886) publică primul studiu monografic iar Eulenburg izolează paramiotonia.

Westphal (1883) confirmă paternitatea descoperirii denumind afecţiunea „Thomsensche Krankheit".

Steinert (1909) şi Curschmann (1912), izolează distrofia miotonică ca entitate distinctă.

Etiologie: Factorii etiologici ai fenomenului miotonic la om nu sînt cunoscuţi. La animal s-au realizat modele experimentale cu ajutorul acizilor carboxilici aromatici, de tipul 2,4 hidroxiindolacetic (Eyzaguirre şi colab., 1948), sau prin administrarea unor steroizi de tipul 20,25 diaza-colesterol (Winer şi col., 1966), inhibitori competitivi ai etapei finale de formare a colesterolului din desmosterol, determinînd acumularea acestui precursor.

Patogeneza: Patogeneza fenomenului miotonic este analizată astăzi în termenii proceselor de transport selectiv şi dirijat care condiţionează funcţionalitatea membranelor excitabile.

1. IPOTEZA IMPERMEABILITĂŢII SELECTIVE PENTRU CL$^-$

Conductanţa Cl^-(G_{Cl}) reprezintă 70% din conductanţa de repaus a fibrei musculare normale.

Hutter şi Noble (1960) au observat descărcări repetitive amortizate la nivelul sarcolemei fibrelor musculare, izolate într-un mediu în care Cl^- era substituit cu un anion impermeant.

Depolarizarea repetitivă a sarcolemei în miotonia umană a fost demonstrată indiscutabil prin înregistrări directe cu microelectrozi (Hoffmann şi Rowe, 1966; McComas şi colab., 1968). Această depolarizare anormală survine însă în condiţii diferite în variatele forme clinice şi modele experimentale.

Impedanţa sarcolemei creşte evident cu un factor de 2—2,5 în miotonia Thomsen şi în miotonia caprei (Lipicky şi colab., 1971), dar nu se modifică în distrofia miotonică Steinert (Lipicky şi Bryant, 1966); în schimb alţi parametri, ca potenţialul de repaus, pragul critic de depolarizare, capacitatea, inclusiv a sistemului T, nu variază semnificativ. Aceste constatări sînt interpretate de Bryant şi Morales-Aguilera (1971) ca indicative pentru normalitatea mecanismelor de transport ale Na^+ şi K^+, dar sugestive pentru o relativă impermeanţă pentru Cl; recalculînd, în funcţie de parametrii de cablu ai sarcolemei, nivelul acestei permanenţe s-a estimat că G_{Cl} reprezintă doar 20% din valorile normale.

Atît Bretag (1973), cît şi Barchi (1975), au reuşit să simuleze o activitate de tip miotonic în cadrul unui program computerizat, care utiliza valorile numerice calculate ale G_{Cl} pentru sarcolema miotonică. Deoarece G_{Cl} este considerată o constantă independentă de fluctuaţiile potenţialului de membrană, este posibil ca un shunt al acestei conductanţe să inducă un fenomen regenerativ, aşa cum trebuie considerată activitatea miotonică (Bretag, 1973).

Este foarte posibil că modelul subconductanţei pentru Cl^- este aplicabil miotoniei din boala Thomsen şi modelului de miotonie realizat de acizii carboxilici, dar nu pare valabil în cazul fenomenelor miotonice din paraliziile paroxistice diskaliemice şi din paramiotonie.

2. IPOTEZA NA$^+$ — K$^+$

În paramiotonie şi în paralizia periodică paramiotonică există o certă depolarizare a sarcolemei, dar totodată şi o anumită pozitivare a valorii pragului critic de depolarizare, ceea ce nu pledează pentru o interferare a mecanismelor active de transport. Brody (1973) a sesizat acţiunea stimulatoare a acizilor carboxilici asupra para-nitro-fenil-fosfatazei K^+-independente, interpretînd-o ca testul unei posibile activări a efluxului pasiv.

Tendinţa spontană de depolarizare, foarte evidentă în distrofia miotonică (Lipicky şi colab., 1971), este capabilă să iniţieze o activitate regenerativă, prin acumularea de K^+ în sistemul T (Adrian şi Bryant, 1974); în această eventualitate G_{Cl} avea rolul de a shunta polaritatea sistemului T, operaţie dificilă în condițiile unei conductanțe sarcolemice scăzute. Acceptînd această succesiune de evenimente, diminuarea G_{Cl} apare ca un epifenomen compensator al tendinței spontane de depolarizare.

3. IPOTEZA CA^{++}

Ipoteza subconductanței pentru Cl^- nu satisface exigențele explicative impuse de variatele circumstanțe în care miotonia a fost semnalată. Este sigur că G_{Cl} nu este modificată în fibra musculară provenind de la indivizi afectați de distrofia miotonică (Bretag, 1973). Bryant (1973) a observat că în concentrații de 8 mM Ca^{++} anulează efectele miotonice ale acizilor carboxilici.

Concentrațiile $Ca^{++}_{(e)}$ condiționează unii parametri esențiali ai proceselor de transport ai Na^+ și K^+ (parametri m, n și h din modelul Hodgkin-Huxley al membranei excitabile), deplasînd permeanțele celor doi cationi pe scara voltajului ; pe de altă parte, G_{Cl} este strict condiționată de concentrația $Ca^{++}_{(e)}$ (Sajter și colab., 1968). Considerînd toate aceste complexe efecte ale Ca^{++} asupra fluxurilor K^+, Na^+ și Cl^-, Radu, DaRonch și Caldesi (1977) au imaginat un model matematic al membranei sarcolemice, apt să funcționeze în toate circumstanțele fiziologice și patologice ; pentru o activitate de tip miotonic, modelul prevede existența unui influx de Ca^{++} cu mare histerezis, care creează condiții regenerative de acumulare a $Ca^{++}_{(i)}$, cu efecte electromecanice de tip miotonic.

Factorii testați care s-au dovedit capabili să sisteze activitatea repetitivă sînt dependenți de timp : rectificarea întîrziată a sarcolemei, diminuarea valorii pCa care se opune influxului de Ca^{++}, însăși inactivarea G_{Ca} și acumularea K^+ în sistemul T. În cadrul aceluiași model matematic s-au studiat relațiile Ca^{++} — Cl^- : a rezultat un fapt foarte interesant și anume că normalitatea G_{Cl} este absolut compatibilă cu activitatea miotonică.

Este posibil ca o parte din ionoforii Na^+ să fie în mod normal blocați de Ca^{++}, controlîndu-se astfel hiperpermeabilitatea pentru Na^+ care poate conduce la depolarizări spontane și repetate. În miotonie raporturile de afinitate Ca^{++}/Na^+ pentru ionoforul canalelor sodice ar putea fi alterat.

Nici una dintre cele trei ipoteze explicative propuse pentru fenomenul miotonic nu satisface integral și probabil fiecare este mai adaptabilă unor anumite circumstanțe generatoare de miotonie. Progresul euristic constă în primul rînd în acceptarea ideii că miotonia nu este o relaxare lentă ci o relaxare *întîrziată* de prelungirea excesivă a stării active.

Un al doilea element de progres îl constituie deplasarea atenției spre fenomenele de membrană, în special spre sarcolemă.

Studiul biochimic și biofizic al sarcolemei izolate de la animale miotonice (modelul cu 20,25 diazacolesterol), a relevat unele anomalii parțial corelabile și relativ specifice :

— Na^+, K^+-ATP-aza și Ca-ATP-aza sînt hiperactive (Peter și col., 1973 ; Fiehn și colab., 1973) ; enzima este și structural modificată devenind din ouabaino-inhibabilă, ouabaino-activabilă (Brown și colab., 1968).

— Starea fizică a membranelor miotonice se caracterizează printr-o fluiditate crescută și o polaritate mai redusă (Butterfield și colab., 1974).

— Capacitatea de fosforilare a componentei a (90 000 — 100 000 dalton) este semnificativ redusă (Roses și Appel, 1975), paralel cu deprimarea activității proteinchinazice (Roses și Appel, 1974).

— Studiile de rezonanță paramagnetică de spin (Butterfield și colab., 1974) au relevat diferențe semnificative între spectrele RPS ale membranelor miotonice și membranelor normale.

— Raportul stoichiometric de transport Na^+/K^+ normal 3 : 2, se modifică la echimolaritate în membranele izolate din hematiile bolnavilor de distrofie miotonică.

Informații interesante sînt oferite de modelul de miotonie indus de acizii carboxilici. Acești compuși activează p-nitro-fenil-fosfataza K^+-independentă, enzimă care pare a controla transferul pasiv al cationului, fiind atașată ionoforului specific (Brody, 1973). Astfel accelerarea fluxului pasiv de K^+ pare a fi efectul primar al acizilor carboxilici, parțial compensat de reducerea conductanței pentru Cl^-. Există și o explicație alternativă : grupările hidrofobice ale moleculei acidului carboxilic se ancorează pe inelul extern al ionoforului Cl^-, iar grupul activ carboxil reacționează electrostatic cu grupările polare din canalul ionic, cauzînd blocarea conductanței (Rüdel și colab., 1973).

Datele disponibile conturează trei mecanisme responsabile pentru tulburările de conductanță din membranele miotonice :

1. Defectul structural al unui compus macromolecular primar, implicat în mecanismul conductanței Cl^-, compus analog antibioticelor policiclice din membranele artificiale.

2. Deficit sau defect al unui component structural secundar, complementar celui primar, situație analogă raporturilor antibiotic-colesterol în membranele artificiale.

3. Limitarea conductanței în urma tranziției allosterice a carrierului sau a ionoforului, prin intervenția unui metabolit.

Primul mecanism nu a fost încă confirmat, cel de-al doilea este ilustrat de modelul 20,25-diazacolesterol, iar cel de-al treilea corespunde modelului acidului 2,4-diclorfenoxiacetic.

MORFOPATOLOGIA

Histologia musculară în miotonia „pură“ (boala Thomsen) este normală. Hipertrofia fibrelor este adesea evidentă, dar mai caracteristice sînt modificările mozaicului muscular, în care fibrele T_{2B} pot lipsi (Dubowitz și Brooke, 1973), sau în orice caz există o netă preponderență T_1 (Radu și col., 1970).

Modificările structurale ale mușchiului în distrofia miotonică sînt foarte evidente, variate dar nespecifice : proliferare nucleară intensă, nucleii fiind în majoritatea cazurilor plasați intern sau central ; numeroase fibre anulare (ring-uri), (în mod nefondat considerate specifice afecțiunii), adesea asociate maselor sarcoplasmatice (Klinkerfus, 1967).

Un aspect mai particular și mai constant, mai ales în biopsiile din bicepsul brahial este atrofia T_1 (Brooke și Engel, 1969 ; Radu și colab., 1970).

Hansen și colab. (1971) au confirmat unele cercetări anterioare (Daniel și Strich, 1964), care indicaseră o multiplicare intensă a fibrelor intrafuzale în distrofia miotonică.

Studiile ultrastructurale nu au relevat elemente specifice, dar au precizat cîteva detalii interesante asupra etapizării lezionale (Schroeder și Adams 1968) : elementele reticulului sarcoplasmatic sînt primele afectate, dilatîndu-se, în special la nivelul benzii Z, care ulterior se poate fragmenta sau zigzaga, prezentînd uneori etalări de tip nemalinic (Radu și Ionescu, 1972). Sarcolema prezintă uneori evaginații extinse, exuberante (Ionescu și colab., 1970). Mai rar, elemente sarcoreticulare, intricate cu miofibrile, constituie o rețea ordonată în care se inseră elemente ale sistemului T (Shotland, 1969).

MIOTONIA — ASPECTE CLINICE GENERALE

Miotonia este definită, în virtutea aparențelor clinice, ca o lentoare în relaxarea mușchiului contractat voluntar, intensitatea fenomenului avînd tendința de a diminua progresiv, consecutiv repetării contracției voluntare (*fenomenul de încălzire*, ,,warm-up'').

Distribuția topografică a miotoniei este neuniformă, intensitatea blocajului relaxării fiind mult mai evidentă distal decît proximal. Există diferențe și între diversele tipuri clinico-genetice de miotonie : localizarea selectivă la nivelul flexorilor degetelor, mușchilor policelui, a limbii, a musculaturii oculo-motorii și orbicularul pleoapelor, caracterizează distrofia miotonică Steinert și miotonia congenita forma dominantă ; forma recesivă a miotoniei ,,pure'' prezintă tulburări de relaxare generalizate, iar paramiotonia este limitată de obicei exclusiv la mușchii faciali.

Miotonia ,,*activă*'' urmează unei contracții voluntare și este manifestă la orice tentativă de prehensiune, fiind vizibilă pentru 5—10 secunde. Bolnavii demarează greu în mers, fiind uneori de-a dreptul frînați.

Adeseori miotonia mușchilor feței simulează o incontinență afectivă, mimica rămînînd blocată într-o anumită expresie (rîs, plîns, perplexitate) zeci de secunde după constituire, ca o mască. Miotonia ridicătorului pleoapei superioare se manifestă prin rămînerea în urmă a acesteia la coborîrea rapidă a privirii (,,lidlag''). Contracția voluntară prelungită a orbicularilor determină, chiar dacă relaxarea lor este normală, un spasm temporar al mușchiului drept superior, care menține globii oculari orientați în sus pentru cîteva secunde (semnul Dyke, 1966).

Limba este implicată în miotonia activă, vorbirea fiind dificilă timp de 5—10 minute dimineața ; miotonia limbii este uneori singura manifestare clinică a paramiotoniei (Becker, 1970).

Dificultăți de înghițire și de masticație sînt frecvente, primele determinate mai ales de atrofia musculaturii și numai în subsidiar, de miotonie (Caughey și Myrianthopoulos, 1966).

Miotonia pupilei a fost semnalată ca un fenomen excepțional de Kyrieleis (1958) și este total diferită de pupilotonia Adie.

Celelalte grupe musculare sînt mai puțin interesate și în general în afară de expresia EMG, miotonia se rezumă la răspunsuri ideomusculare persistente. Apariția, după tuse sau strănut, a unei dispnei astmatiforme este consecința contracției miotonice a mușchilor intercostali (semnul harfei).

Răspunsul miotonic după manevrele de declanșare a reflexelor osteotendinoase sau cutanate este excepțional (Serratrice și Roux, 1968).

Factori care influențează miotonia

Intensitatea contracției este critică: forța insuficientă nu declanșează o tulburare de relaxare; observația este valabilă în special pentru cazurile de miotonie Steinert cu amiotrofii marcate.

Actul voluntar: repetarea mișcării determină progresiv abolirea miotoniei, dar există și situații în care primele mișcări accentuează contractura miotonică, care cedează abia ulterior (miotonia „paradoxală", Magee, 1963).

Temperatura: miotonia este evident agravată de frig, iar în paramiotonie devine manifestă numai sub o anumită temperatură. Thomsen (1948) a notat agravarea miotoniei atît la cald, cît și la rece, dar ulterior observația nu a fost confirmată.

Factori endocrini: în momentele de restructurare a conjuncturii endocrine (pubertate, menopauză, sarcină, ciclu menstrual) este posibilă o accentuare a intensității miotoniei.

Factori emoționali (frica, surpriza, starea de tensiune), pot avea un efect agravant.

Vîrsta: miotonia tinde să diminue în intensitate odată cu înaintarea în vîrstă la pacienții afectați de boala Thomsen, iar în numeroase cazuri de paramiotonia congenita Eulenburg se estompează aproape complet din a cincea decadă de viață. Estomparea fenomenelor miotonice este sesizabilă și în distrofia miotonică, dar mecanismul este cu totul altul: amiotrofiile compromit forța de contracție pînă sub nivelul critic.

Becker (1970) raportează că bolnavii cu paramiotonia congenita susțin că simptomatologia se atenuează după ingestie de alcool, iar Lipicky și Bryant (1973) au observat că deshidratarea ameliorează miotonia caprelor.

Miotonia mecanică, evocabilă prin percuția maselor musculare care răspund printr-o contracție fasciculară prelungită, este poate mai edificatoare pentru esența fenomenului, care constă de fapt nu într-o tulburare de relaxare, cît într-o prelungire a duratei stării active. Miotonia mecanică este elocvent demonstrabilă prin percuția limbii sau a musculaturii eminenței hipotenare; ca și miotonia voluntară, miotonia mecanică este și ea reversibil epuizabilă.

FORME CLINICO-GENETICE

MIOTONIILE PURE

Este preferabil să se denumească miotonii pure, cazurile care nu prezintă elemente distrofice (Radu, 1977). Există două tipuri genetice, dominantă și recesivă, diferențele clinice fiind doar de ordin topografic și evolutiv.

Studiile sistematice ale lui Becker (1964) au demonstrat heterogenitatea genetică a clasicei miotonii Thomsen.

In tipul autosomal dominant Thomsen, miotonia este simptomul dominant, chiar unic; ea este congenitală moderată, limitată la cîteva grupe musculare (limbă, orbicularul pleoapelor, musculatura distală a membrelor). Hipertrofia musculară asupra căreia insistă tratatele clasice, nu afectează în fond decît 25% din cazuri. Performanțele fizice ale acestor bolnavi sînt impresionante, printre ei existînd și un pentatlonist de talie europeană.

Tipul recesiv are întotdeauna o simptomatologie mai severă, generalizată, miotonia — spre deosebire de tipul dominant unde are tendința de atenuare în timp — se agravează progresiv, dar limitat. Simptomatologia nu are niciodată un caracter congenital.

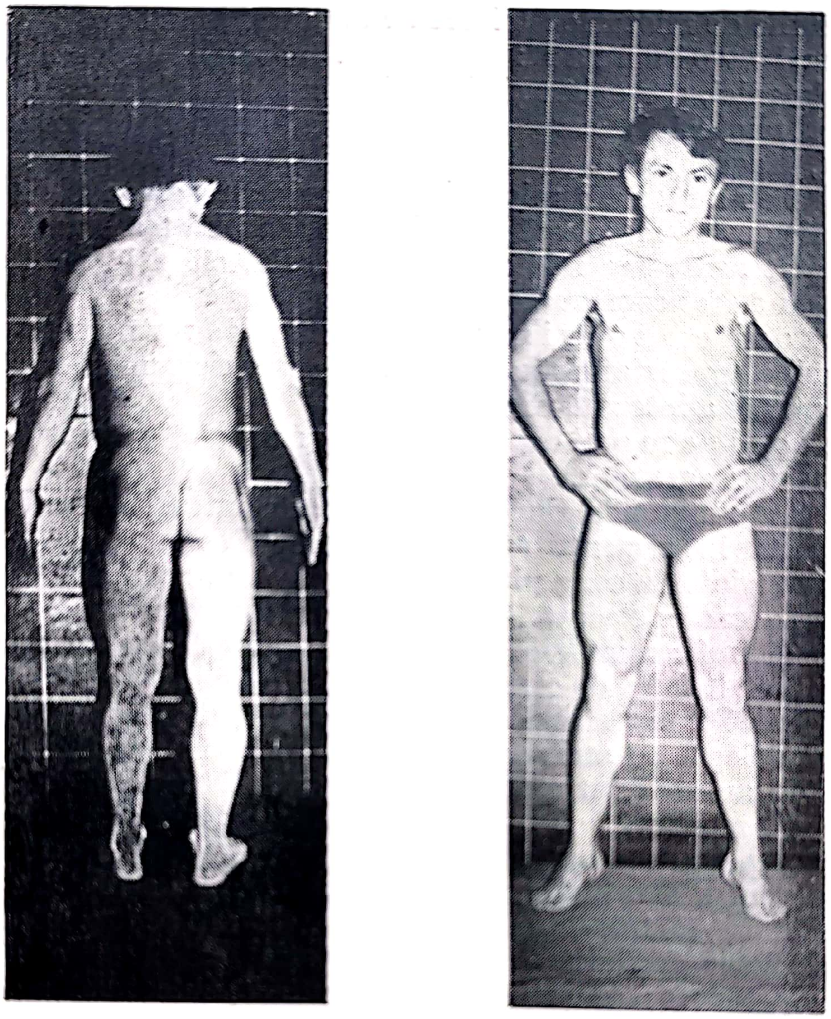


Fig. 32 *și* 33. — Miotonie Thomsen (*același bolnav la vîrsta de* 13 *și* 18 *ani*).

Frecvent simptomul revelator pentru tipul autosomal recesiv este așa-numita „miotonie intențională": persoana pusă în situația de a executa o mișcare bruscă, constată cu stupoare incapacitatea de a o efectua.

DISTROFIA MIOTONICĂ STEINERT

Distrofia miotonică Steinert este o afecțiune genetic determinată, cu o simptomatologie complexă care include, alături de simptomele musculare, un sindrom endocrin, diverse aspecte dismorfice, o cardiopatie și modificări psihice.

Debutul de obicei este sesizat în a doua sau a treia decadă de viață, dar cazurile precoce sau chiar congenitale, sînt semnalate din ce în ce mai frecvent.

Clinic boala este delimitată în perimetrul simptomelor musculare, endocrine și trofice.

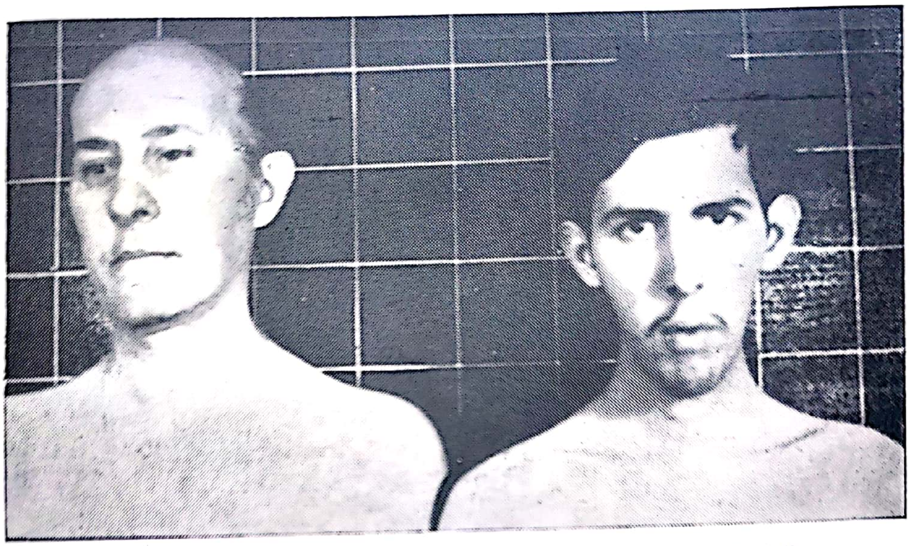


Fig. 34 — Miotonie Steinert : facies caracteristic la tată și fiu.

Miotonia este de obicei prezentă la debut, domină distal și se atenuează progresiv cu conturarea amiotrofiilor.

Amiotrofiile au o distribuție distală simetrică, cu o lentă tendință de proximalizare. Ele sînt însoțite de diminuarea reflexelor osteotendinoase și compromiterea funcției motorii.

Deficitul muscular, exteriorizat de oboseală și diminuarea forței, interesează preferențial și caracteristic anumite grupe musculare : musculatura facială, flexorii gîtului, musculatura antebrațelor, a lojii anterioare a gambei și cvadricepsul.

Acești bolnavi au o mimică particulară „blazată”, conferită de ptoza palpebrală incompletă și de enoftalmie (prin afectarea mușchiului Mueller).

Afectarea musculaturii de inervație bulbară determină voalarea vocii, care devine pseudodizartrică. Deglutiția este afectată doar în fazele finale.

Atrofia interosoșilor, în special a primului interosos, determină tulburări de prehensiune.

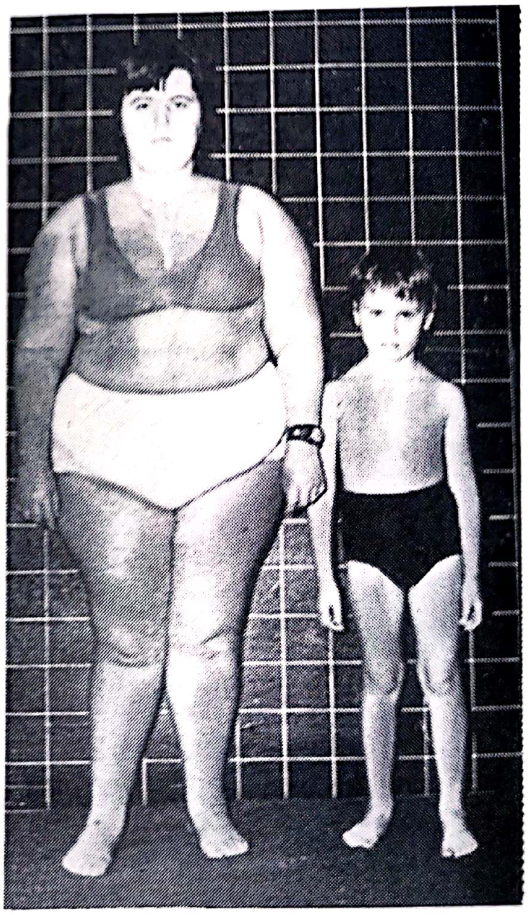


Fig. 35 — Miotonie Steinert : mamă și fiică cu formă congenitală.

Alături de amiotrofii, expresia tulburărilor trofice este polimorfă.

Calviția este evidentă de la vîrste tinere și retrospectiv, poate fi interpretată ca simptomul care inaugurează apariția bolii într-o fratrie; este considerat caracterul cel mai penetrant, fiind prezentă la numeroase dintre femeile afectate de această boală.

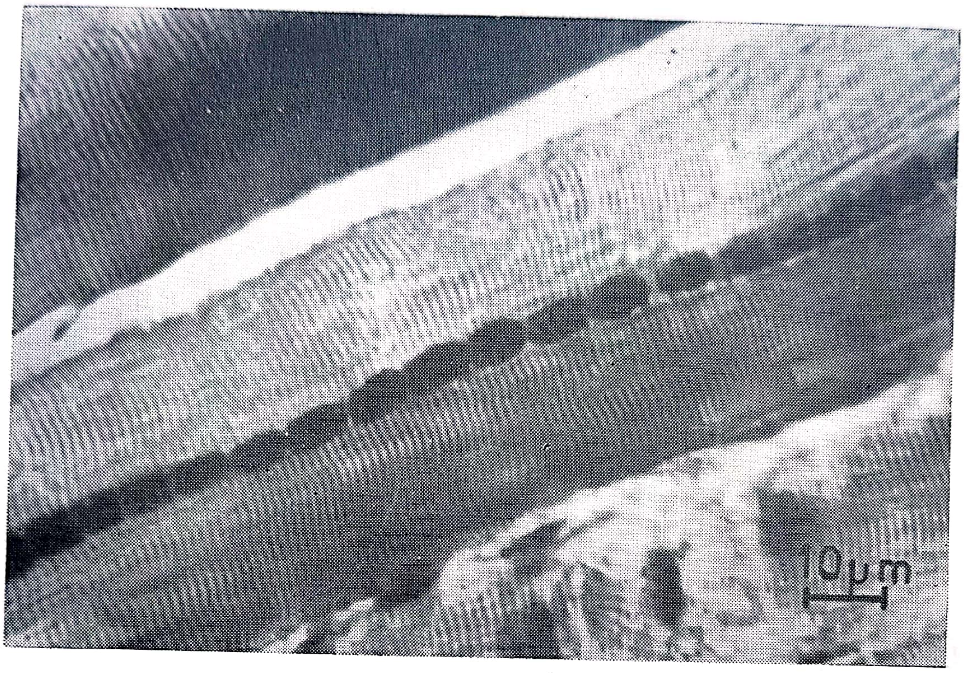


Fig. 36. — Miopatie centronucleară cu fenomene miotonice: catenă nucleară centrală (tricromic Masson).

Hiperostoza frontală, care probabil intervine și în geneza calviției, este frecvent asociată cu craniocifoza, hipotelorismul și diminuarea volumului șeii turcești, toate într-o bună corelație cu durata evoluției afecțiunii. Manifestările acromegaloide de tipul hiperostozei frontale, prognatismului și hiperpneumatizării sinusurilor osoase, au fost atribuite aboliri frenajului testicular asupra hipofizei.

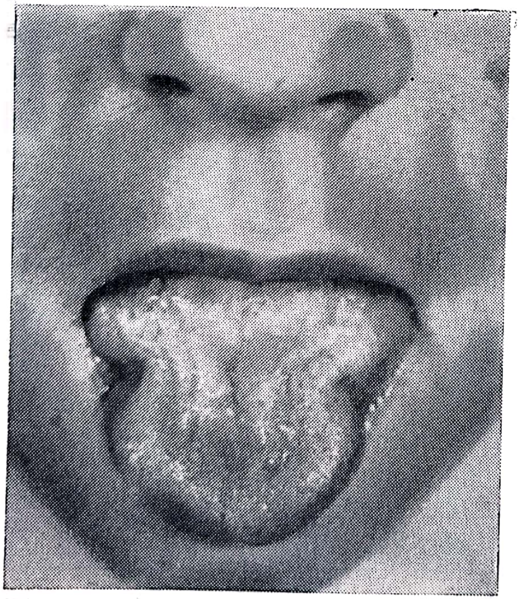


Fig. 37 — Miotonie Thomsen: miotonia mecanică a limbii.

Cataracta anticipează în unele familii cu generații apariția miotoniei; ea este foarte precoce, dar se rezumă la condensări subcapsulare care, foarte rar, ajung la stadiul de cataractă matură.

Sindromul endocrin este un element constant, ilustrat în special de tulburările gonadice: impotența și sterilitatea (Caughey și Myrianthopoulos, 1963). Testiculul este atrofic, avînd o structură histologică de tip Klinefelter, deși sexul genetic este masculin.

Evident, tulburările gonadice, prin limitarea fertilității, au o contribuție importantă în procesul de selecție negativă față de gena steinertiană.

Winckler și Kuhn (1967) conclud asupra unei funcționalități satisfăcătoare a corticosuprarenalei. Mendelsohn și colab. (1969) consideră că unele modificări în funcționalitatea aparatului glicoreglator pancreatic nu sînt specifice bolii Steinert.

Mai constantă este asocierea distrofiei miotonice cu mixedemul și prezența miotoniei în cadrul sindromului Hoffmann (Cross și colab., 1965).

Cardiopatia miotonică este manifestă în special prin tulburări de conducere, care au fost semnalate în 71% din cazuri (Fisch și Evans, 1954). Cateterismul intracardiac a obiectivat anomalii de tip constrictiv, dar și de tip restrictiv, în sensul diminuării volumului sistolic (Kuhn și Stein, 1966), datorită unui proces de „degenerescență parenchimatoasă" cu integritate vasculară (Plauchu și colab., 1963), structural și ultrastructural foarte similar celei observate în boala Fiedler (Bulloch și colab., 1967).

Riscul anestezic a fost recent subliniat de Rabin și col. (1975), care încadrează distrofia miotonică în categoria „hazardului anestezic". Succinilcolina și chiar tiopentalul pot determina accidente de tipul stopului respirator; funcția respiratorie suferă limitări prin reducerea suprafeței de ventilație, iar capacitatea vitală și maximală diminuă pînă la 70% din valorile normale.

Afectarea mușchiului neted. Concluzia unanimă este că dilatațiile esofagiene și megacolonul au o frecvență de 20% la bolnavii cu distrofie miotonică, comparabilă cu cea din sclerodermie și boala Chagas, dilatații areactive la metacolină (Schuman și colab., 1965).

Pruzanski și Huves (1967) au observat degenerescența grăsoasă a tunicii musculare și hipereozinofilie la nivelul tuturor segmentelor tractului digestiv.

Este din ce în ce mai evident că distrofia miotonică afectează atît musculatura striată, cît și cea netedă și miocardul.

Afectarea psihică. Bolnavii steinertieni au, în marea lor majoritate, un comportament bizar, care nu poate fi atribuit exclusiv unei nevroze reactive la suferința fizică. În seria lui Thomassen (1948), numai 25% dintre bolnavi prezentau o inteligență normală, iar Calderon (1966) considera distrofia miotonică o cauză neglijată de retardare mintală.

Rosman și Kakulas (1966) semnalează anomalii EEG și heterotipii neuronale în creierul unor miotonici retardați mintal. Detaliind unele observații mai vechi (Foix și Nicolesco, 1924), Culebras și col. (1973) descriu incluzii intraneuronale, constituite din material fibrilar circumscris de o membrană tapetată cu ribozomi, la nivelul nucleilor talamici.

FORME PARTICULARE DE MIOTONIE DISTROFICĂ

DISTROFIA MIOTONICĂ CONGENITALĂ ȘI INFANTILĂ

Această formă de miotonie a cărei primă expresie sînt tulburările de supt, este limitată exclusiv la copiii mamelor miotonice (Dyken și Harper, 1973). Este adesea asociată cu diverse stigmate dismorfice (picior strîmb, artrogripoze, micrognatie, palat ogival și mai ales diplegie facială). Aspectul general al sugarului este de individ precoce și perpetuu perplex, iar buza superioară are un contur caracteristic de accent circumflex (Aicardi și col., 1974).

Primele zile și săptămîni sînt dominate de hipotonie, fiind grevate de o mortalitate impresionantă; miotonia apare numai după vîrsta de 9 luni, dar întotdeauna înainte de trei ani (Engel, 1971).

Retardarea apariției fenomenelor miotonice este pentru moment dificil de explicat. Ipotetic s-ar putea incrimina un factor genetic neidentificat, care reglează anticipația, precesiunea și variatele recombinări ale diverselor caractere fenotipice tributare genei pleiomorfe, de la un caz la altul și de la o generație la alta, chiar în aceeași familie; este de asemenea posibil ca apariția formei congenitale să fie un efect al selecției, indicele de anticipație fiind de 0,80—0,92, desigur foarte înalt pentru o genă dominantă (Penrose, 1948).

MIOTONIA DISEMBRIOPLAZICĂ

Pruzanski (1966) denumește astfel o variantă a distrofiei miotonice cu debut în prima decadă de viață. Individualitatea acestei forme în raport cu distrofia miotonică congenitală este foarte relativă și poate elementul cel mai semnificativ ar fi prezența sa aproape exclusivă la populația de origine ebraică.

SINDROMUL SCHWARTZ-JAMPEL

Descris de Schwartz și Jampel (1962), sindromul reunește nanism, anomalii scheletice, faciale și oculare și miotonie. Aberfeld și colab. (1970) denumesc sindromul ,,Miotonie condrodistrofică'', subliniind că malformațiile scheletice sînt diferite de cele descrise în distrofia miotonică. De fapt, sindromul dispune de o mare variabilitate în expresivitatea sa fenotipică.

Investigații EMG au pus în evidență o activitate bioelectrică spontană continuă, foarte analogă cu cea descrisă în neuromiotonie (Taylor și colab., 1972).

Cadilhac și colab. (1975) consideră că originea activității bioelectrice repetitive nu este univocă, deoarece curarizarea are efecte inconstante, disociind miotonia mecanică de cea electrică, pe care o abolește, iar denervarea nu o suspendă.

Examenul ultrastructural al mușchiului a relevat ca o modificare relativ constantă, prezența unor corpi lamelari electronodenși, localizați subsarcolemic și intermiofibrilar (Mereu și colab., 1969). Placa neuromusculară prezintă modificări de tip hipertrofic și hiperplazic, similare cu cele semnalate în sindromul ,,Stiffmann'' (Yarom și Chaco, 1974).

TESTE PARACLINICE DE DIAGNOSTIC

Electromiograma și mai ales înregistrarea simultană a activității bioelectrice și a replicii sale mecanice, sînt testele de elecție, decisive pentru diagnosticul de miotonie.

Traseul de contracție voluntară este normal în miotonia ,,pură'' și de tip miogen în distrofia miotonică, deși unii autori (Caccia și colab., 1972; McComas și colab., 1968) cred în existența unor modificări convingătoare de tip neurogen. Populația de unități motorii este redusă în mușchii distali (Panayiotopoulos și Scarpazelos, 1975), ceea ce ar pleda în favoarea unei componente denervative în determinismul amiotrofiei din această afecțiune.

Fenomenul bioelectric caracteristic este însă salva miotonică, constituită dintr-o aversă de potențiale scurte (1—3 msec), hipovoltate (50—500 μV), a căror amplitudine crește progresiv pînă la un maxim, care odată atins la scurt timp după debutul brusc al salvei, se rezolvă într-un tren

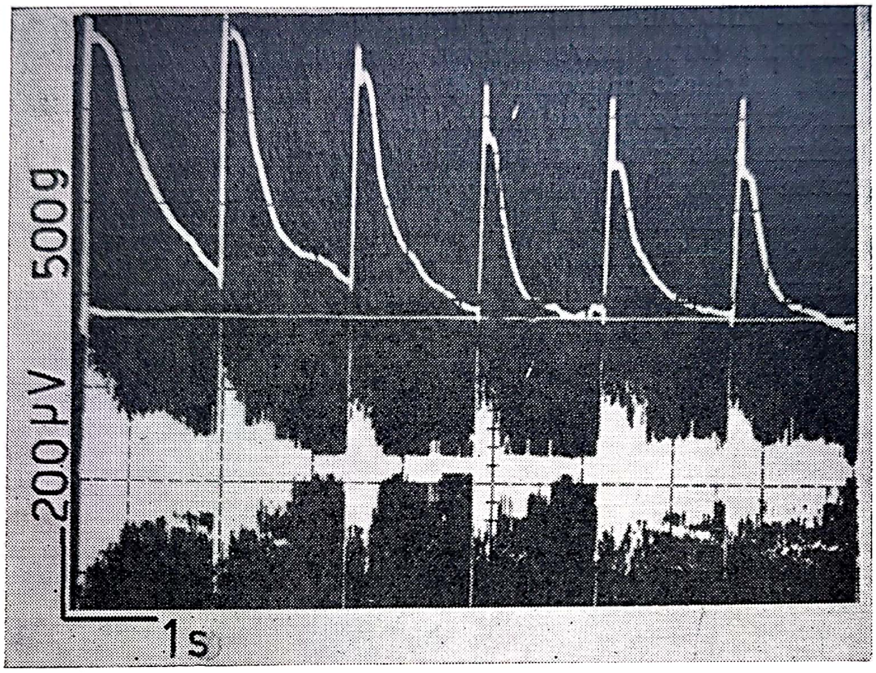


Fig. 38 — Salve miotonice înregistrate paralel cu răspunsul mecanic : se observă defectul de relaxare și fenomenul „*warm-up*" (stimuli supraliminari, 30 c/s, 150 msec, un tren la 1,5 sec.)

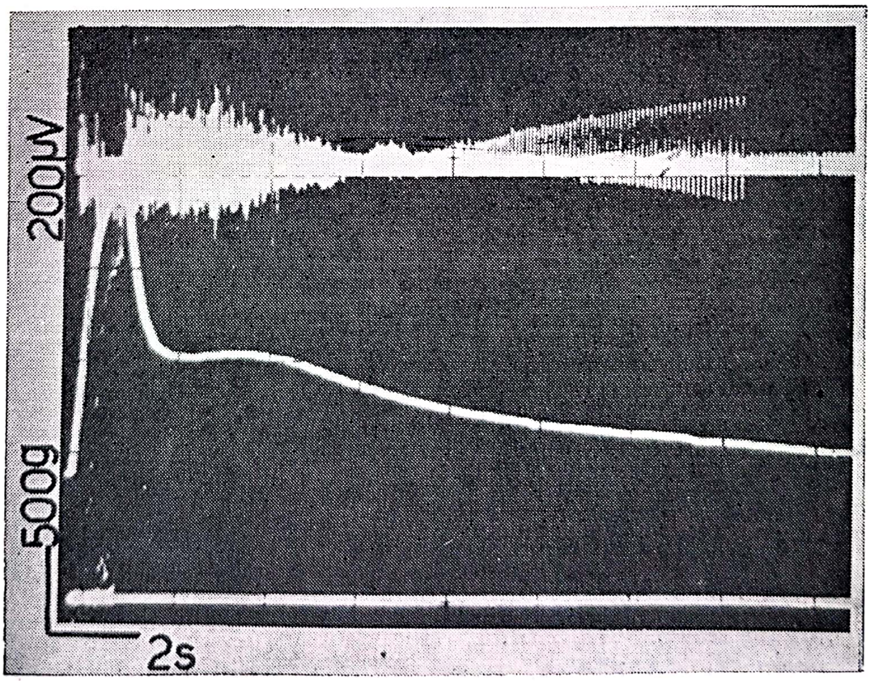


Fig. 39 — Răspuns miotonic electric și mecanic la tren de stimuli (30 c/s, 300 msec).

prelungit (1—5 sec.) de potențiale organizate într-un lent descrescendo; frecvența potențialelor este mare (90—150 Hz) și suferă variații discrete în decursul evoluției salvei miotonice. Fazismul potențialelor constitutive este simplu, de obicei monofazic sau bifazic, rareori trifazic și excepțional polifazic (Buchthal, 1962). Generatorul salvei este evident de mică putere, probabil limitat la un număr restrîns de fibre musculare (Radu și colab., 1970), iar decrementul de propagare mare.

Activitatea miotonică nu este abolită de curarizare (Floyd și colab., 1955), dar dispare după novocainizarea mușchiului, elemente pledante pentru originea intrinsec musculară a fenomenului. Salvele sînt evocabile și prin stimulare în afara zonei de inervație a fibrei, ceea ce indică că ele exprimă o excitabilitate anormală a sarcolemei (Buchthal, 1962).

Activitatea miotonică este provocată și de stimularea mecanică a mușchiului sau de stimularea sa electrică cu un tren de stimuli supraliminari cu o frecvență de 10—20 Hz, aplicați pentru 400—500 msec.

Înregistrarea concomitentă a mecanogramei relevă prelungirea stării active și retardarea relaxării musculare.

PARAMIOTONIA EULENBURG

Particularitatea afecțiunii descrisă de Eulenburg (1886) sub numele de „Paramiotonia congenita" — constă nu atît din prezența fenomenului miotonic, cît din circumstanța particulară în care acesta devine manifest: frigul. Individualitatea nosologică a afecțiunii, multă vreme contestată, a fost definitiv stabilită de cercetările lui Becker (1970).

MORFOPATOLOGIA MUSCULARĂ

Diferențierea mozaicului muscular este precară și sporadic s-a observat un anumit grad de hipertrofie T_2 (Thrush și colab., 1972). Puținele cazuri autopsiate, analizate de De Jong (1955) nu au permis depistarea unui element lezional caracteristic sau explicativ.

Biochimia musculară a fost studiată sistematic într-un singur caz (Kunze și colab., 1971), remarcîndu-se dublarea conținutului de acizi grași liberi în sarcolemă.

Simptomatologia clinică este dominată de paramiotonie. În urma expunerii la frig bolnavul acuză o contractură tonică care cedează doar la căldură. Fața și mîinile sînt constant afectate: mimica rămîne imobilă pentru minute, într-un contrast straniu cu conținutul dialogului în curs; inabilitatea mișcărilor de prehensiune este rapid agravată printr-o contractură a mușchilor mici.

Membrele inferioare și musculatura implicată în deglutiție (consum de înghețată!), sînt excepțional afectate. După contractură urmează o perioadă variabilă de fatigabilitate.

Fenomenele sînt congenitale și adesea semnalate de mame ca dificultăți de supt sau paramiotonia pleoapelor, după spălare cu apă rece, uneori atît de exprimată încît restrîng sensibil cîmpul vizual.

Frigul „catalizează" miotonia, decisivă fiind nu atît temperatura absolută, ci procesul de răcire, paramiotonia fiind manifestă numai la grupele musculare expuse (Magee, 1963). Miotonia paradoxală este foarte frecventă, iar mișcările repetate ameliorează fenomenul numai în primele momente de expunere la frig. Totuși la majoritatea bolnavilor miotonia limbii este prezentă indiferent de temperatură, iar miotonia activă („lid lag") afectează jumătate din bolnavi.

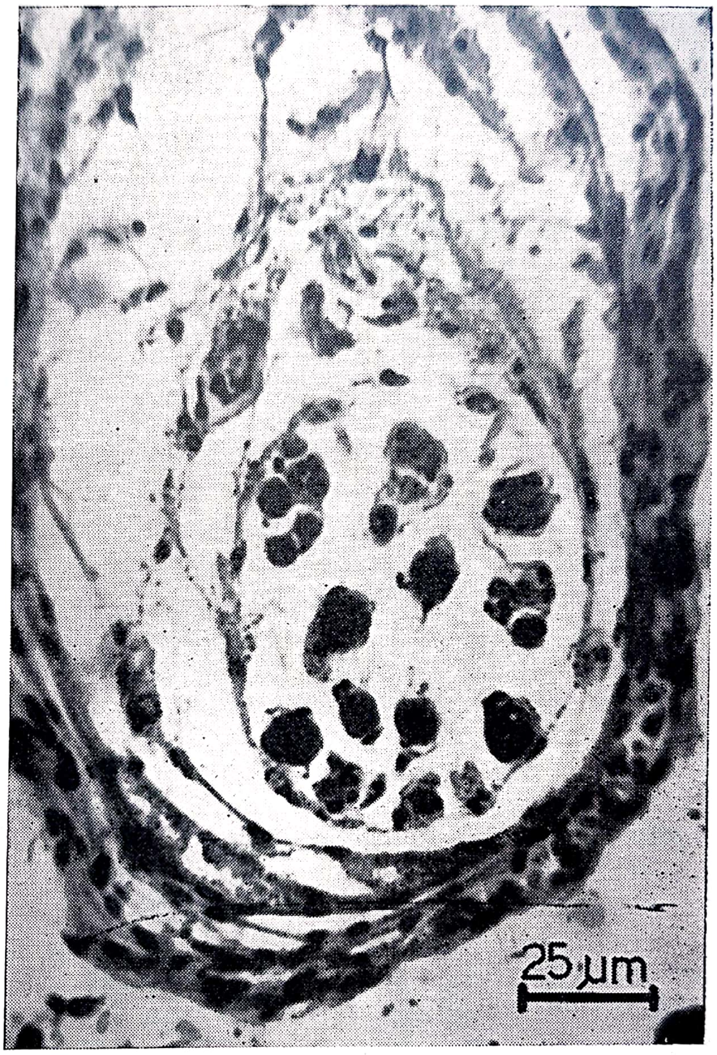


Fig. 40 — Fus neuromuscular: multiplicarea fibrelor intrafusale (distrofie miotonică Steinert-Van Gieson).

Hipotiroidismul și sarcina pot agrava considerabil miotonia.

Fenomenele paramiotonice persistă toată viața, dar în condițiile existenței omului modern afecțiunea este mai mult un handicap decît o boală.

EMG. Activitatea bioelectrică repetitivă este prea atipică pentru a justifica calificativul de miotonică; suite de potențiale scurte de amplitudine aproape uniformă, în general hipovoltate și de frecvențe variabile substituie salvele miotonice caracteristice (Roelofs și colab., 1972). Paralel cu scăderea temperaturii se înregistrează și diminuarea amplitudinii potențialului evocat muscular.

PARALIZIA PERIODICĂ PARAMIOTONICĂ

Becker (1970) izolează afecțiunea de paramiotonia Eulenburg, cu care a fost confundată sau a cărei variantă a fost considerată. Bolnavii prezintă lungi perioade de astenie, independente de frig, fenomenele fiind mai accentuate la nivelul musculaturii distale.

Morfopatologia musculară este normală (Tyler și colab., 1951).

EMG. Intercritic traseele sînt normale iar perioadele de fatigabilitate coincid cu fenomene pseudomiotonice, care se intensifică la frig (paramiotonie electrică) și nu sînt modificate de activitatea voluntară (miotonie electrică paradoxă) (Lyon și colab., 1963).

Lundberg și colab. (1974) au precizat că originea activității pseudomiotonice este presinaptică, transmisia neuromusculară prezentînd fluctuații iar jitter-ul potențialului de acțiune fiind prelungit. Se presupune existența unei hiperpolarizări în prezența ACH.

GENETICA MIOTONIILOR

Miotonia cogenita, distrofia miotonică și paramiotonia congenita sînt entități clinico-genetice distincte, miotonia în sine fiind doar un simptom cardinal.

Miotonia congenita

Becker (1972, 1977), prin studii sistematice a demonstrat existența a două variante de miotonie congenita nedistrofică : dominantă (miotonia congenita Thomsen) și recesivă (miotonia generalizată).

Forma dominantă autosomală: parametrii săi genetici ca incidență, prevalență, rată mutațională sînt greu de estimat din cauza benignității afecțiunii, care nu compromite fertilitatea și capacitatea de muncă și nu influențează speranța de viață. Variabilitatea fenotipică este mare de la o familie la alta, conturîndu-se patru tipuri clinice parțial superpozabile, tipul I coincizînd cu boala Thomsen clasică.

Forma autosomal recesivă generalizată: autonomia formei recesive este justificată de Becker (1973) cu următoarele argumente : proporția de indivizi afectați într-o familie variază între 19—20%, iar consanguinitatea este de 10 ori mai mare decît media în populația generală, heterozigoții prezentînd modificări EMG și clinice.

Cazurile sporadice au o frecvență incompatibilă cu prevalența bolii și cu rata sa mutațională mică pentru a fi explicate numai prin noi mutații.

Hipertrofia musculară și miotonia sînt generalizate, severe și evolutive, ceea ce distinge tipul recesiv de cel dominant.

Foarte probabil defectul dominant afectează organizarea moleculară a membranelor, în timp ce miotonia recesivă este expresia unei enzimopatii încă neidentificate.

Cazuri sporadice cu debut în a treia decadă de viață nu constituie o raritate. Așa-numitele ,,miotonia aquisita'' și ,,miotonia levior'' reprezintă cazuri de miotonie ,,pură''.

DISTROFIA MIOTONICĂ STEINERT

Distrofia miotonică este determinată de o genă pleiotropă autosomal dominantă cu penetranță completă sau aproape completă (Caughey și Myrianthopoulos, 1966), dar cu o expresivitate foarte variabilă (Lynas, 1957).

Contribuția celor două sexe la transmisia bolii este egală, cu excepția formei congenitale de distrofie miotonică, iar fertilitatea redusă la 70% din cea normală (Lynas, 1957).

Antepoziția și progresia sînt două fenomene a căror realitate sau ficțiune este subiect de dispută.

Becker (1964), considera ambele fenomene ca impresii statistice eronate.

Penrose (1948), a imaginat o explicație genetică plauzibilă, presupunînd că expresivitatea genei miotonice M este modulată de alele m^1 și m_2; formula genotipică Mm_1 corespunde unei forme severe cu debut precoce iar genotipul Mm_2 determină o formă atenuată, tardivă. Individul bolnav ar moșteni de la părintele afectat gena M, iar de la cel normal alela modificatoare, ceea ce explică gradul de concordanță mare între frații bolnavi și redus între părintele și copilul bolnav (0,66 și 0,32).

Penrose (1948) specula că alela agravantă m_1 există și la alți membrai familiei asupra cărora exercită un efect detrimental; Gordin (1960), raportează un cuplu gemelar monozigot în care unul dintre gemeni prezenta o simptomatologie completă, celălalt doar opacifieri cristaliniene punctiforme.

Lynas (1957) insistă asupra frecvenței cataractei precoce în generația parentală.

Distrofia miotonică infantilă (congenitală) se distinge prin cîteva caracteristici interesante (Dyken și Harper, 1973): enorma majoritate a acestor copii provin din mame miotonice, excepțiile cu transmisie paternă manifestînd o expresivitate limitată (diplegie facială de tip Parker); acești copii sînt întotdeauna termenul final al unei progresii miotonice într-o familie în care s-a manifestat trei sau patru generații. Trebuie subliniat că în aceeași fratrie coexistă cazuri congenitale și tardive cu expresivități foarte diferite. Harper și Dyken (1972) și Aicardi și colab. (1974) nu au putut stabili o corelație între gravitatea afecțiunii la mamă și rangul nașterii copilului afectat. Harper și Dycken (1972), postulează existența unui factor extrinsec, care acționînd intrauterin asupra fătului heterozigot, precipită apariția simptomelor. Unii agenți, capabili să inducă miotonia, de tipul acizilor monocarboxilici, 20,25 diaza colesterol (Brody, 1973), sau a factorului izolat din serul unui miotonic de către Krull și colab. (1966) străbat bariera placentară.

Diagnosticul prenatal al distrofiei miotonice presupune în primul rînd investigarea sistematică a tuturor membrilor de familie, examenul EMG și cel la lampa cu fantă depistînd majoritatea cazurilor subclinice (Bundey și colab., 1970).

Renwick și Bolling (1971) au descoperit linkajul strîns dintre gena M și statusul secretor ABH sau/și grupa sanguină Lutheran. Probabilitatea localizării lor pe același cromozom este de 0,99, iar distanța dintre locusurile genei M și a statusului secretor nu depășește 0,11 Morgan. Frecvența alelelor secretoare Se și nesecretoare se este aproximativ egală în populația generală.

Cuplajele posibile sînt de forma Se-M sau se-M; dacă părintele normal este homozigot Se-Se, chiar dacă cel afectat ar fi heterozigot, diagnosticul este imposibil; cu aceste limitări, doar 37,5% din cupluri sînt potențial informative și practic numai una din zece familii se pretează la un diagnostic prenatal (Schrott și Omenn, 1975), dar fidelitatea acestuia este de 100%

în absența recombinării gametice și de 92% în condiții de recombinare (Renwick și Bolling, 1971).

Deși foarte indicat în cazurile cu risc genetic, avortul selectiv pe baza diagnosticului prenatal nu va reduce semnificativ frecvența genei Steinert; în plus numărul de mutații noi pare a fi în creștere (Bundey și colab., 1975).

Sintropiile distrofiei miotonice cu alte afecțiuni genetice sînt mai frecvente decît pentru orice altă afecțiune neuromusculară. S-a semnalat în repetate rînduri asocierea distrofiei miotonice cu boala Charcot-Marie-Tooth, eredoataxia Friedreich, piciorul strîmb congenital, siringomielia, boala Paget, boala Stargardt, porfiria acută intermitentă, neurofibromatoza; uneori se conturează sindroame noi de tipul miotoniei condrodistrofice sau disembrioplazice Pruzanski sau al sindromului miotonie-miokimie-amiotrofii-transpirații profuze (Gamstorp și Wohlfart, 1959).

Este unanim recunoscută incidența anormal de mare a anomaliilor cromozomale, în special a sindromului Klinefelter, la bolnavii cu distrofie miotonică Steinert; legătura acestor anomalii cu distrofia miotonică este însă incertă (Grunbach și colab., 1957).

PARAMIOTONIA CONGENITA EULENBURG

Becker (1970), stabilind autonomia genetică a afecțiunii, o consideră autosomal dominantă cu penetranță aproape totală, la heterozigoții de ambele sexe. Rata mutațională trebuie să fie foarte mică, deoarece literatura consemnează un singur caz sporadic. Gradul de concordanță între frați este mare, cel între părinți și copii modest, probabil datorită intervenției unor alele modificatoare, provenind de la părintele normal.

Becker (1963) semnalează un tablou clinic care îmbină simptome paramiotonice cu fenomene paretice paroxistice, pentru care propune denumirea de „paralizie periodică paramiotonică".

Coexistența paramiotoniei cu adinamia episodică în aceeași familie este sugestivă pentru o anumită comunitate genetică a acestor afecțiuni (Turpin și colab., 1964).

DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

Examenul EMG este edificator în toate cazurile, inclusiv acela în care miotonia mecanică nu poate fi relevată.

Într-o primă instanță, diagnosticul diferențial trebuie să elimine confuziile cu alte semne și simptome (tabelul IV).

Succesiv activitatea bioelectrică tipică, exemplificată de salva miotonică, trebuie diferențiată de activitatea repetitivă atipică, denumită provizoriu „pseudomiotonică", ca și de activitatea de tip miotonic care devine sesizabilă EMG și clinic, numai în condiții speciale (paramiotonia Eulenburg, paralizia paroxistică paramiotonică).

Miotonia „acquisita" Talma și miotonia levior De Jong nu pot fi admise ca entități nosologice distincte.

TABELUL IV

Simptomul	Entitatea nosologică	Teste diferențiale
(1) Crampa dureroasă	Glicogenoze	EMG silențiu electric, lact-acidemie „fixată" în ischemie
indoloră	Deficit de factor relaxant	Ca-uptake redus, miotonie „paradoxa"
	distiroidii	reflexograma achiliană
(2) Rigiditate	Stiff-man	Activitate bioelectrică continuă a unităților motorii parametric normale, abolită de diazepam
	Hiperpirexia malignă	Numai postanestezic
	Tetanos	Aspectul clinic, imunologic
	Parkinsonism	Cadrul clinic
	Dystonia musculorum deformans	
	Piramidală	Cadrul clinic
(3) Contractura	Neuromiotonia	Activitate bioelectrică continuă abolită de curarizare EMG dublete/triplete
(4) Tetania	Paratireoprivă	Hipocalcemie

TABELUL V

EMG	Clinic	Forma clinico-genetică
Miotonie tipică	Miotonie „pură"	Dominantă congenitală Thomsen Recesivă necongenitală evolutivă
	Miotonia asociată amiotrofiilor dwarfismului	Distrofia miotonică Steinert Tipurile Pruzanski și Schwartz-Jampel
Pseudomiotonie	Factori exogeni Variații ale potasemiei	Paramiotonia Eulenburg Adinamia episodică Gamstorp Paralizia paroxistică paramiotonică
	Varia	DMP Duchenne Neuromiotonia Stiff-man

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Miotoniile „pure" sînt staționare sau evoluează într-un ritm atît de lent încît nu influențează speranța de viață și capacitatea de muncă.

Distrofia miotonică antrenează în cîteva decenii, în raport cu efectele anticipației, o invaliditate evidentă.

TRATAMENTUL MIOTONIILOR

Miotonia în sine este influențabilă farmacologic; simptomele de acompaniament rămîn încă inabordabile terapeutic.

Terapia cu chinină trebuie abandonată atît din cauza fenomenelor secundare, cît și pentru faptul că au fost identificați agenți mai activi. Actualmente se preferă difenilhidantoina în doze de 50 mg de 3—4 ori pe zi (Munsat, 1967) sau procainamida (250 mg în 3—4 prize zilnice, pînă la o doză limită de 4 g) (Geschwind și Simpson, 1955). Este indispensabilă investigarea ECG prealabilă, deoarece tulburările de conducere frecvente la acești bolnavi contraindică formal procainamida. Medicația nu trebuie aplicată decît dacă intensitatea miotoniei deranjează evident pe pacient în activitatea sa.

Terapia hormonală este utilă în distrofia miotonică, în funcție de problemele pe care le impune fiecare caz. Terapia amiotrofiilor este iluzorie.

Tentativele cu Dantrolene sau Diazepam s-au soldat cu eșecuri.

Unele medicamente agravează net miotonia : inhibitorii sintezei colesterolului și hormonii paratiroidieni sau substanțele care le mimează efectele (AT10). Miorelaxantele de tip decametoniu sau succinilcolina și procedurile anestezice utilizînd pentotalul sau tiopentalul, pot determina la pacienții cu distrofie miotonică accidente severe de tipul apneei, bronhospasmului și flacidității excesive.

Rezultatele favorabile obținute cu L-DOPA (Pendefunda și colab., 1974) și Izopten — ultimul disociind miotonia mecanică de cea electrică pe care nu o influențează (Radu, 1975 — date nepublicate), necesită încă verificări clinice și electromecanografice.

NEUROMIOTONIA

Isaacs (1961) a prezentat un nou sindrom caracterizat prin triada miokimie-hiperhidroză-hipertonie musculară difuză, persistînd și în somn, neinfluențată de anestezicele generale și de novocainizarea nervului periferic, dar abolită de hidantoină.

Debutul este variabil, în limitele extreme de 6—53 ani, iar permanența simptomelor variază între șase luni și 32 de ani.

Simptomele dominante sînt :

1. Crampele indolore, permanente, mai evidente la primele solicitări voluntare și cedînd momentan după repetarea mișcării. Crampele antrenează o rigiditate care limitează motilitatea bolnavului evocînd un „cavaler în armură”, blocînd totodată reflexele osteotendinoase.

2. Fasciculațiile și miokimiile, difuze și continue, determinînd transpirații profuze, creșterea metabolismului bazal și a activității CFK serice.

3. EMG este foarte particulară : fenomene miotonice lipsesc, dar există descărcări ritmice caracteristice de potențiale cu amplitudinea și frecvența crescute (pînă la 50 Hz), foarte asemănătoare, dacă nu chiar identice cu dublete și triplete din tetanie. Acest tip de activitate nu este influențat de aldosteron, anticolinesterazice, diazepam, modificările ionice afectînd Ca^{++}, Mg^{++}, K^{+}, dar dispare prompt la administrarea de hidantoină. Infiltrația de procaină și curarizarea locală, ca și administrarea intravenoasă de succinilcolină au efecte controversate. Tegretolul are efecte favorabile.

Isaacs și Frere (1974), într-un studiu morfologic detaliat, remarcă grupaje de tip, dilatări ale axonilor terminali și fenomene de hiperneurotizare. Ei consideră afecțiunea ca antinomică miasteniei, localizînd leziunea la nivelul inervaţiei terminale. Există un model experimental al sindromului realizat cu agentul neurotoxic 2-azarideniletanol (Zager şi colab., 1969).

TABELUL VI

Diagnosticul diferenţial al neuromiotoniei

Neuromiotonia	Afecţiuni neurogene			Afecţiuni miogene	
	Miotonia fuzală	Tetanos		Miotonia congenita	Miozita fibroasă generalizată
Relaxarea musculară în condiţii de:					
— anestezie generală	Ø	+	±	+	Ø
— novocainizarea nervului	Ø	+	+	+	Ø
— curarizarea	+	+	+	+	Ø
— diazepam	Ø	+	±	±	Ø
— difenilhidantoina	+	Ø	Ø	+	Ø
— tegretol	+	Ø	Ø	+	Ø
— procainamidă	Ø	Ø	Ø	+	Ø
E.M.G. Activitate spontană Constantă triplet multiplet	Descărcări repetitive de UM	Descărcări repetitive		Salve miotonice	Absentă
Silenţiu electric	Absent	Normal (prezent)	Scurtat	Normal	Normal

Ø = impedimente de relaxare; ± = posibile dificultăţi minore de relaxare; + = relaxare normală.

PARALIZIILE PAROXISTICE DISKALIEMICE

Paraliziile paroxistice diskaliemice constituie un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin deficit motor paroxistic (nu periodic!), concomitent (nu neapărat consecutiv!) unor variaţii ale gradientelor ionice intra/extracelulare.

Istoric: Goldflam (1890) descrie tabloul clinic al paraliziei periodice, deşi cazuri au fost raportate încă în 1882 de Shaknovitch. Aitken şi colab. (1937) arată că atacurile sînt asociate hipopotasemiei.

Adinamia episodică hiperkaliemică este individualizată de Gamstorp (1956).

BIOCHIMIA MUSCULARĂ

Ineficienţa ergogenezei musculare, susţinută de cercetări mai vechi, nu a fost confirmată de investigaţii utilizînd o metodologie foarte precisă (Engel şi colab., 1967).

Abordarea directă a metabolismului ionic muscular este obstacolată de dificultăţi tehnice. Determinarea spaţiului K^+ nu reflectă cu exactitate distribuţia sa intracelulară, nici chiar utilizînd izotopul ^{40}K. În perioada de criză paretică are loc o shuntare a K^+ spre spaţiul intracelular (Grob şi colab., 1957). S-a calculat că acest transfer se cifrează la 129 mEq K^+/l.

În criza hipokaliemică, K^+ interschimbabil diminuă, valorile subnormale caracterizînd și perioadele intracritice (Coppen și Reynolds, 1966). Hiperosmolaritatea intercelulară atinge 128 mEq/kg, valoare net superioară celei observate în hiperaldosteronismul primar (Eales și col., 1969). Condițiile de hiperosmolaritate inhibă sinereza actomiozinică. Hiperhidratarea prezentă în criză nu compensează această hiperosmolaritate (Coopen și Reynolds, 1966).

Coppen și Reynolds (1966) au raportat unele rezultate care produc o anumită perplexitate : spațiul K^+ și $K^+_{(i)}$ ar diminua, fără modificări similare ale distribuției Na^+ și apei în perioada intercritică ; în criza indusă de insulină, $K^+_{(i)}$ diminua lent în urma efectului de diluție a influxului hidric, în așa fel încît raportul $K^+_{(i)}/K^+_{(e)}$ nu ar fi niciodată modificat.

Cercetările asupra balanței electrolitice în adinamia episodică ereditară au relevat, fără excepție, scăderea $K^+_{(i)}$ (Creutzfeld și col., 1963 ; Klein și colab., 1960). Spațiul K^+ a fost determinat numai intercritic, cu rezultate foarte contradictorii, variind între normalitate (McArdle, 1962) și valori extrem de scăzute (Liljestrand, 1957).

PARAMETRI BIOELECTRICI AI SARCOLEMEI

Potențialul de membrană măsurat in vivo în criza hipokaliemică nu se modifică semnificativ (Shy și colab., 1961 ; Creutzfeld și colab., 1963), dar in vitro depolarizarea era evidentă, indiferent dacă prelevarea fusese efectuată în criză sau intercritic (Hoffmann și Smith, 1970).

Discrepanțele dintre valorile măsurate in vitro și in vivo ar putea exprima fragilitatea fibrelor patologice în condițiile experimentale.

Hoffmann și Smith (1970) au furnizat cîteva elemente foarte importante asupra comportamentului microelectrofiziologic al sarcolemei în paralizia paroxistică hipokaliemică :

— reducerea $K_{(e)}$ accentuează depolarizarea, care poate fi însă prevenită sau reversibilizată prin eliminarea a 90% $Na_{(e)}$;

— potențialul de membrană măsurat experimental este inferior celui calculat, ceea ce indică creșterea G_{Na} ;

— prezența $Ca^{++}_{(e)}$ (8 mM) corectează polarizarea, dar nu ameliorează contractilitatea ; sensibilitatea preparatelor Natori față de Ca este normală (Engel și Lambert, 1969) ;

— conservarea unor valori rezonabile ale potențialului de repaus și ale excitabilității este asigurată de prezența procainei (2 mM) ;

— fibrele patologice acumulează în cursul experimentului lichid, cu formare de vacuole.

Studiile cu microelectrozi intercelulari au relevat constant reducerea potențialului de membrană în timpul crizei de adinamie episodică (Creutzfeld și colab., 1963 ; McComas și colab., 1968), fenomen pe care Brook (1969) îl interpretează ca efect al unui bloc de depolarizare.

FIZIOPATOLOGIA PAROXISMELOR PARETICE

Informațiile disponibile nu au permis identificarea defectului metabolic primar, dar sînt deja indicative pentru cîteva mecanisme care conduc la paroxismul paretic.

Caracterul intermitent al fenomenelor sugerează intermitența disfuncției.

Variațiile potasemiei au tentat în primă instanță la incriminarea pompei de K^+. Totuși, diminuarea potențialului de membrană în criza spontană de adinamie pînă la — 46 mV, dacă ar fi doar consecința unei variații a gradientului potasic, ar echivala cu reducerea concentrației $K^+_{(i)}$ de la 150 la 51 mEq/l (Creutzfeld și colab., 1963).

Modificările G_{Na} par să anticipeze pe cele ale G_K. Depolarizarea membranei, accentuată în perioada de pareză, este mai plauzibil expresia unei creșteri bruște a G_{Na}, determinată de activarea pompei omonime; se poate specula că starea de depolarizare reduce disponibilitățile pompei, membrana devenind inexcitabilă. Totuși, deși depolarizarea este permanentă, crizele sînt doar evenimente temporare.

Brooks (1969) consideră că elementul declanșant este schimbarea raportului dintre G_K și G_{Na}. Variațiile $K^+_{(e)}$ intervin autolimitativ asupra pompei omonime, controlînd potențialul de membrană prin reducerea gradientelor de concentrație, ceea ce într-o anumită măsură cruță mecanismul de pompă.

Criza paretică pare mai probabil consecința unui bloc de repolarizare, decît a scontatului bloc anodic, deoarece chiar depolarizarea severă nu abolește excitabilitatea electrică a sarcolemei; o asemenea depolarizare persistă în fibra patologică chiar în condițiile unor valori $K_{(e)}$ normale, iar redresarea polarității nu reversibilizează paralizia in vitro; faptele nu au nimic surprinzător, dacă se ține cont de relațiile indirecte dintre acești parametri.

Este dificil de explicat de ce fenomenele miotonice, evident facilitate de depolarizare, sînt topografic decalate de cele paretice; această observație este de asemenea sugestivă pentru realitatea blocului de hiperpolarizare, ca factor determinant al parezei.

Hoffmann și Smith (1970) au remarcat in vitro o dependență mult mai strictă a nivelului depolarizării de valorile $Na^+_{(e)}$, decît de variațiile $K^+_{(e)}$, fapt de altfel presupus teoretic, datorită discordanțelor dintre valorile potențialului de membrană calculate, în raport cu cele determinate experimental. Caracterul electrogenic al pompei K^+ este notoriu, de unde și primatul pompei Na^+ în condiționarea polarității membranei. Variațiile $K^+_{(e)}$ au efecte de tipul rectificării anormale asupra gradientelor ionice.

Hoffmann și Smith (1970) au observat că insulina depolarizează fibra musculară provenită de la bolnavi cu paralizie paroxistică hipokaliemică chiar în condițiile unui $K^+_{(e)}$ normal, efect diametral opus celui discret hiperpolarizant excitat asupra mușchiului normal. Probabil că hormonul determină o stinulare a influxului Na^+, al cărui efect electrogenic tinde să fie compensat de influxul K^+.

Membrana hiperpermeabilă a unei celule depolarizate ar trebui să descarce excesul de Na^+ fără modificări de polaritate pînă la nivelul critic al $K_{(e)}$ la care intervine transportul activ, vehiculînd sarcini pozitive din interior; relativa hiperpolarizare rămîne ineficientă din cauza excesului hidric, care antrenează un veritabil cataclism osmotic, a cărui expresie este miopatia vacuolară.

Fibra musculară din paralizia paroxistică hipokaliemică manifestă o tendință spontană de acumulare a Na^+, care nu poate fi limitată prin normalizarea $K_{(e)}$. Transportul activ este aservit reducerii $K^+_{(e)}$, în tendința de a depura celula de Na^+, moment în care intervine un factor adițional negativ: diminuarea $K_{(e)}$ mărește G_{Na^+}, cu consecințe vizibile asupra micului pool $Na^+_{(i)}$.

Invazia de Na^+ și influxul hidric exagerat constituie probabil cauzele inițiale ale inexcitabilității; hipopotasemia este doar consecința efortului neadaptativ al pompelor electrogenice musculare.

Este evident că, indiferent de concentrația $K^+_{(e)}$, mecanismele de geneză ale potențialului de acțiune devin inoperante în fibra paretică, chiar dacă gradientele ionice sînt normalizate. Reducerea impendanței sarcolemei poate constitui o explicație, de altfel deja verificată în tipurile hiper- și normokaliemice (McComas și colab., 1968). Ipoteza alternativă, sugerînd ocluzia parțială a canalelor Na^+, este infirmată de efectul favorabil al procainei, care pledează pentru o hiperpermeabilitate a acestora.

Informațiile disponibile, deși în mare parte indirecte, indică rolul primordial al transportului patologic de Na^+ în geneza inexcitabilității sarcolemei, în timpul episoadelor paretice; modificările $K^+_{(e)}$ sînt de ordin epifenomenologic și inadaptive. Engel și colab. (1966) au demonstrat pentru adinamie episodică un raport de schimb Na^+/K^+ modificat de la 3 : 2 la 2 : 1. Invazia masivă de Na^+ foarte hidrofil, impune pentru compensarea osmotică și polară un influx accelerat de K^+ în paralizia periodică și o expulzie exagerată a acestui ion în adinamia episodică. Valorile mult supraunitare ale raporturilor $K^+_{(i)}/K^+_{(e)}$ și $Na^+_{(e)}/Na^+_{(i)}$ explică de ce variații minime ale $K^+_{(i)}$ sau/și ale $Na^+_{(e)}$ au efecte maxime asupra potasemiei și echilibrului osmotic intracelular.

Relația

$$Pm = \frac{K_{(e)} + Na_{(e)}}{K_{(i)} + Na_{(i)}}$$

este indicativă pentru efectele depolarizante ale influxului Na^+.

MORFOPATOLOGIA MUSCULARĂ

Indiferent de tipul de diskaliemie, leziunile musculare posedă unele caracteristici comune.

Normală intercritic, morfologia musculară se modifică profund în urma episodului paretic, modalitatea lezională caracteristică fiind miopatia vacuolară (Odor și colab., 1967; Engel, 1970; Ionescu și colab., 1971). Vacuolele reprezintă dilatații ale reticulului sarcoplasmatic proliferat, iar uneori provin din coalescența componentelor reticulare și transversale. Dimensiunile vacuolelor variază între 1—40 μm.

Engel (1970) imaginează un ciclu al vacuolizării, inițiat prin dilatarea elementelor sarco-reticulare și finalizat prin procesul de coalescență cu sistemul T, care permite invazia cu lichid extracelular pînă la contactul intim cu miofilamentele. Conținutul vacuolar nu este identic probabil datorită reactivității diferențiate a tipurilor de fibră (Engel, 1970).

Leziunea vacuolară nu este specifică diskaliemiilor, fiind semnalată în miopatia clorochinică și în glicogenoza prin absența maltazei acide;

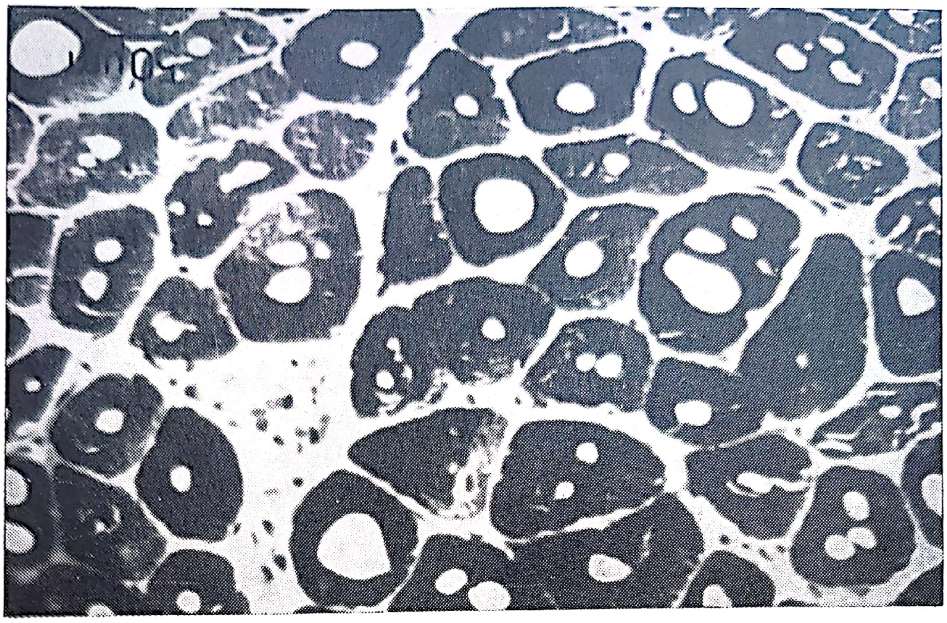


Fig. 41.— Paralizie paroxistică hipokaliemică; miopatie vacuolară (floxin albastru de metilen).

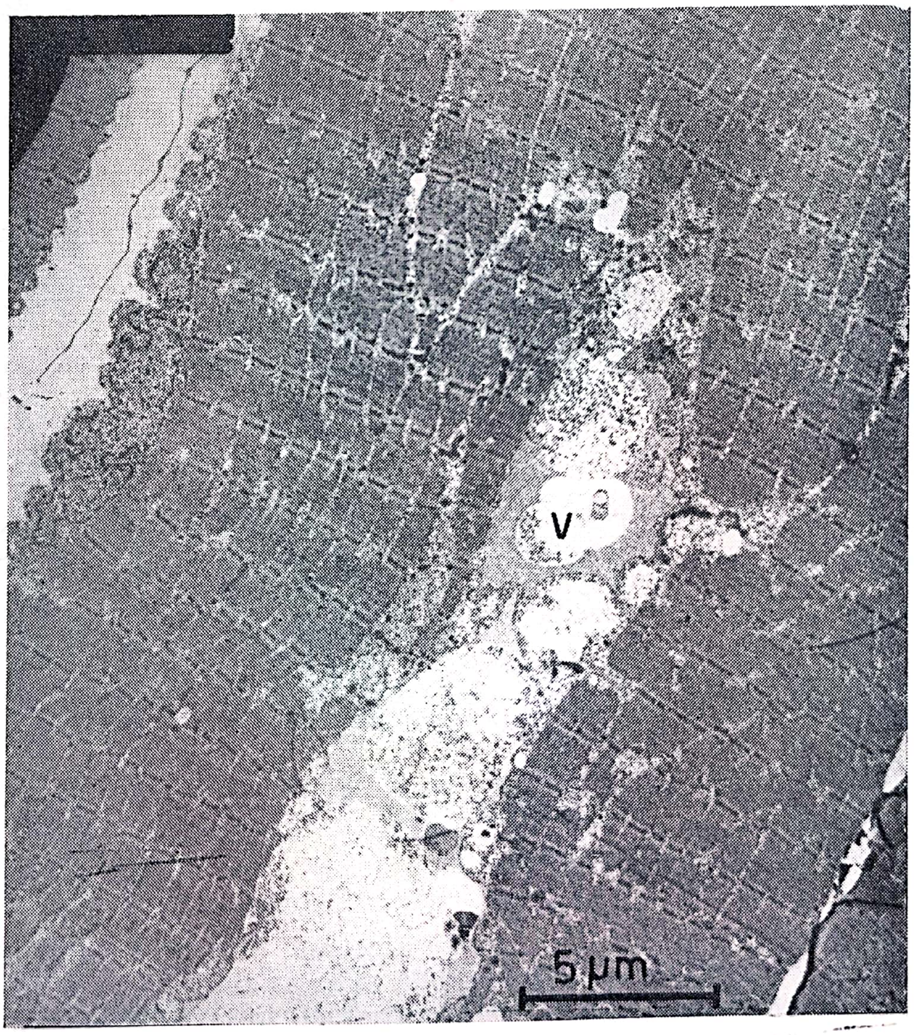


Fig. 42

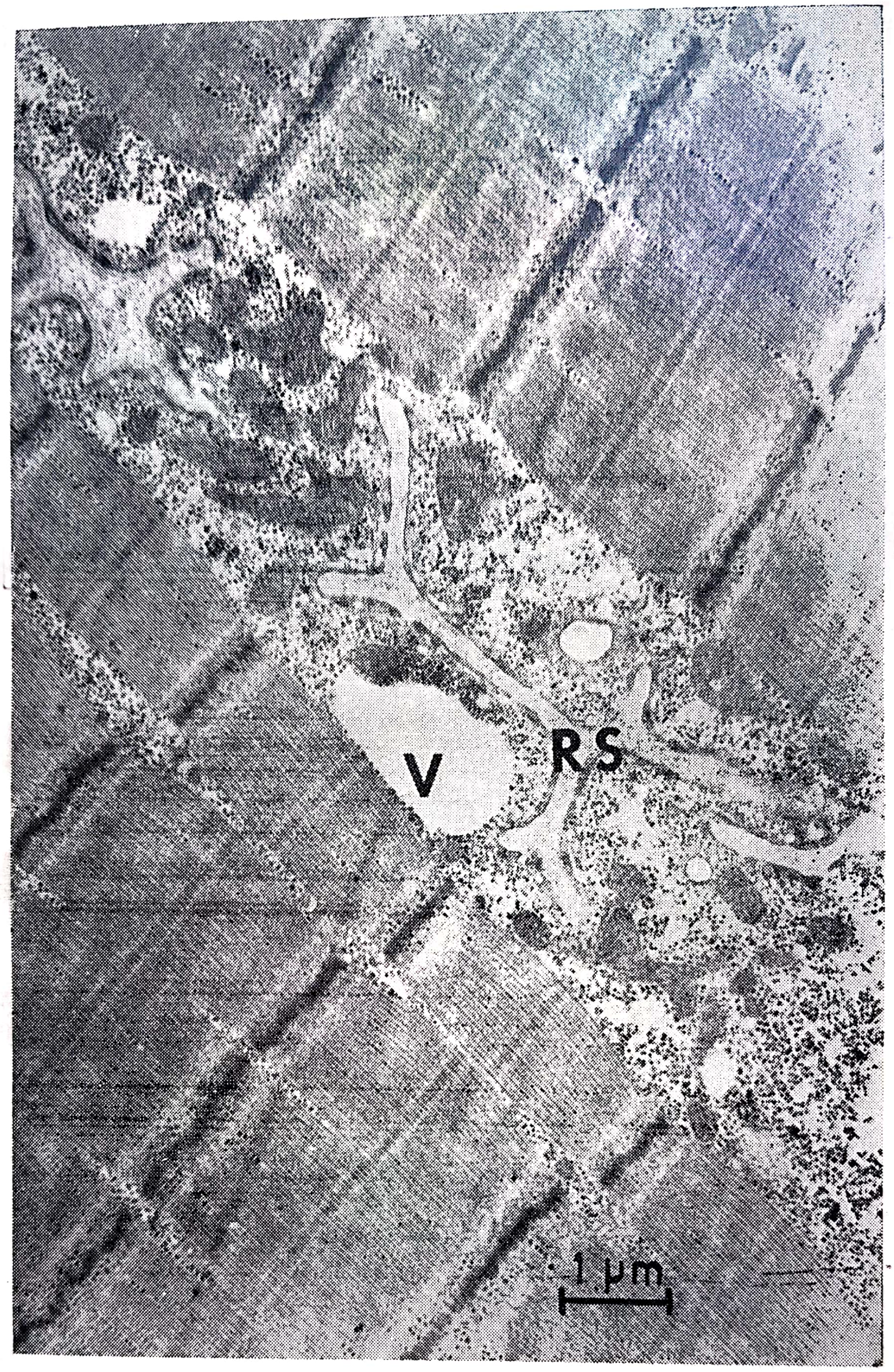


Fig. 42 și 43 — Paralizie periodică hipokaliemică. Biopsia recoltată postcritic : RS — sistem sarcoreticular. V — vacuolă. Miopatie vacuolară. Se observă dilatarea sistemului sarcoreticular, aglomerări mitocondriale și prezența glicogenului intermiofibrilar.

mecanismul genezei vacuolelor în aceste afecțiuni este însă diferit : în boala Pompe vacuolele sînt de origine lizozomală ; uneori chiar în paraliziile diskaliemice, s-a putut pune în evidență o activitate fosfatazică acidă, ceea ce indică existența unor lizozomi secundari.

Pereții vacuolelor sînt fisurați permițînd invazia glicogenului și a Ca^{++}.

Un aspect ultrastructural particular este reprezentat de agregatele tubulare, compuse din 20—30 tubi paraleli, o adevărată orgă, măsurînd între 100 și 700 Å (Odor și colab., 1967).

Material PAS pozitiv intermiofibrilar, dar mai ales subsarcolemic, figurează aspecte caracteristice de fibre „Scufiță Roșie".

Modificări similare, dar cu o mai atenuată interesare a sistemului T, au fost semnalate atît în adinamia episodică (Anböck și Fladerer, 1970; Bradley, 1969), cît și în forma normokaliemică (Meyers și colab., 1972).

Miopatia vacuolară, expresie a cataclismului osmotic care însoțește crizele paretice, este considerată în general reversibilă. Există însă situații în care se instituie o simptomatologie reziduală permanentă (Odor și colab., 1967; Pearson, 1974).

Depozitele calcice apar foarte frecvent în această miopatie reziduală, structurîndu-se sub forma unor inele concentrice de tip Liesegang, constituite din depunerea de $CaHPO_4$, facilitată de prezența fosfatazelor acide (Weller și McArdle, 1971) și a substanțelor mucoide acide, care funcționează în calitate de chelatori.

SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ

Deficitul motor este predominant proximal și de intensitate moderată, rareori degenerînd într-o plegie flască autentică. Instalarea deficitului muscular are loc progresiv, „aura" paretică avertizînd bolnavul asupra iminenței crizei.

Musculatura distală este respectată chiar în timpul crizelor grave, iar musculatura respiratorie este doar excepțional compromisă funcțional.

Mușchii oculari extrinseci sînt uneori interesați în crizele de adinamie episodică, fenomen sesizat de bolnav ca o diplopie tranzitorie, iar de anturaj prin observarea fenomenului „lid-lag".

Pareza hipopotasemică este acompaniată de areflexie osteotendinoasă, fenomen care nu apare în crizele adinamice.

Există o serie de factori care precipită atacurile paretice, unele comune tuturor tipurilor de diskaliemie: repausul după un exercițiu fizic intens este factorul cel mai des incriminat; reluarea exercițiului poate reversibiliza fenomene adinamice. Există însă și factori declanșatori antinomici: foamea antrenează crizele adinamice în timp ce excesul de hidrați de carbon precipită crizele hipokaliemice.

Metoda cea mai eficace de inducere a crizei hipokaliemice este administrarea de glucoză (40 g) cu insulină (10 UI) intravenos; fenomenele adinamice sînt antrenate de încărcarea potasică (4 g KCl, eventual în caz de eșec, o nouă doză de 2 g) (McArdle, 1962).

Deficitul motor este spontan reversibil după o perioadă de mai multe ore (4—24) în forma hipokaliemică și mult mai prompt în cazurile de adinamie.

Întotdeauna ultimele grupe musculare care recuperează motilitatea sînt tocmai cele inițial afectate de fenomenele paretice (fenomenul „flux-reflux").

Frecvența și intensitatea crizelor este foarte variabilă și în mare măsură condiționată de regimul de viață al bolnavilor. În general simptomatologia intercritică este minimă sau nulă ; repetarea frecventă a crizelor poate determina o simptomatologie reziduală, expresie a unor leziuni morfologice definitive.

TESTE PARACLINICE DE DIAGNOSTIC

Ionograma serică. Fenomenele paretice, respectiv adinamice coincid în general cu variații ale potasemiei sub 3 mEq și respectiv, peste 7 mEq/l. Se impun însă cîteva corective la opinia generală excesiv de schematică, asupra relației existente între modificările potasemiei și gradul deficitului motor :

1. Nu există nici un paralelism între gradul diskaliemiei și intensitatea disfuncției musculare. Pearson (1964) a observat că aproape un sfert din crizele paretice coincid cu normo- sau chiar cu o hiperpotasemie, iar hipopotasemia anticipează cu zile declanșarea manifestărilor clinice. Huijing (1970) remarcă fenomene adinamice în condițiile unei normokaliemii, dacă factorii precipitanți erau prezenți.

2. Este evident că acești bolnavi manifestă o sensibilitate exagerată la variațiile potasemiei, deoarece indivizii normali nu se resimt la valori comparative (McArdle, 1962).

EMG. Intercritic activitatea bioelectrică este normală, cu excepția cazurilor care prezintă miopatia reziduală. În perioada de criză paretică, traseul se simplifică progresiv, concordant cu gradul de pareză, atît în condițiile hiperkaliemiei (Gamstorp, 1962), cît și în cele de deficit potasic (Engel și colab., 1965).

Fenomenele bioelectrice de tip miotonic sînt rare în paralizia paroxistică familială (Isch-Treusard și colab., 1968), dar comune în adinamia episodică.

ECG reflectă fidel variațiile potasemiei, în special prin modificările concordante ale amplitudinii undei T, care variază în raport cu valorile K^+ seric.

Enzimograma serică poate suferi modificări imediat postcritic, care, dacă se mențin, atestă constituirea miopatiei reziduale.

PARALIZIA PAROXISTICĂ NORMOKALIEMICĂ, NORMONATREMICĂ, SENSIBILĂ LA Na^+

Acest tip de diskaliemie cu manifestări strict musculare este extrem de rar : Poskanzer și Kerr (1961) au raportat prima familie, studiată recent în mod exhaustiv de Bradley și colab. (1969) ; Meyers și colab. (1972) prezintă o a doua familie, în ambele transmisia fiind evident autosomal dominantă.

Crizele paretice sînt severe și prelungite (zile și chiar săptămîni), fiind prompt declanșate de administrarea de K^+ și la fel de rapid reversibilizate de Na^+. Asociația acetazolamidă și 9-fluorocortizon era ineficace ca factor precipitant. În toată perioada critică ionograma rămînea normală.

Albanese și Liggio (1969) prezintă un caz cu fenomene paretice paroxistice în contextul normokaliemiei, care coincideau cu creșteri enorme ale activității LDH serice.

Spiro și colab. (1970) sînt autorii unei observații unice denumită „Miopatie mitocondrială cu foame de sare", caracterizată prin adinamie corectabilă eficient de aportul de Na^+.

Opinia lui Shy și colab. (1966), care omologau așa-numita miopatie pleoconială cu forma normokaliemică de paralizie paroxistică, nu este încă confirmată.

PROBLEMA UNICITĂȚII PARALIZIILOR PAROXISTICE DISIONICE

Sintetizînd datele disponibile, se impun atenției unele elemente metabolice și de expresie fenotipică comune diverselor forme de paralizii paroxistice, evocatoare pentru o posibilă unitate patogenică și, poate, a unei parțiale superpoziții (overlap) genetice.

1. Manifestările clinice nu sînt absolut concordante nici cu tipul, nici cu intensitatea modificărilor gradientelor ionice.
2. Există factori precipitanți operanți în toate formele clinico-genetice : repausul în urma efortului intens, frigul.
3. Se cunosc familii în care forma hiper- și hipokaliemică coexistă (Mertens și colab., 1968).
4. Existența formei normokaliemice poate fi formal invocată ca un argument în favoarea unicității manifestărilor diskaliemice.
5. Eficacitatea generală a diureticelor natriurice, fapt care a atras atenția asupra semnificației balanței Na^+ în patogeneza episoadelor paretice.

GENETICA

PARALIZIA PAROXISTICĂ HIPOKALIEMICĂ

Afecțiunea are un caracter autosomal dominant cu penetranță aproape completă la bărbați, dar numai de 8% la femei (Kloepfer și Emery, 1974). Incidența probabilă este de $8 \cdot 10^{-6}$ (Helweg-Larsen și colab., 1955).

Becker (1963) propune o transmisie dominant iregulară cu limitare incompletă la sexul masculin. Incidența cazurilor sporadice este surprinzător de mare chiar pentru acest mod de transmitere, ceea ce a sugerat existența a numeroase fenocopii, probabil determinate de hipertiroidism (Odor și colab., 1967) : mecanismul ar fi oarecum similar celui care determină varianta tirotoxică a afecțiunii la indivizi de rasă galbenă.

ADINAMIA EPISODICĂ EREDITARĂ (GAMSTORP)

Caracterul genei este deominant autosomal, cu penetranță egală și completă la ambele sexe. Incidența estimată de Gamstorp (1956) este de $2 \cdot 10^{-6}$. Se cunoaște și cazul unui homozigot, cu fenomene adinamice grave (Dyken și Timmons, 1963).

PARALIZIA PAROXISTICĂ NORMOKALIEMICĂ, NORMONATREMICĂ, DEPENDENTĂ DE SODIU POSKANZER-KERR

Poziția genetică a acestei afecțiuni extrem de rare este discutabilă : integrată într-un genotip comun, alături de paralizia paroxistică hipokaliemică și de adinamia episodică (Mertens și colab., 1968), este totodată disputată între tipul hiperkaliemic (Kloepfer și Emery, 1974) și cel hipokaliemic (Becker 1961).

TABELUL VII

Manifestările musculare în diskaliemii (prezentare comparativă)

	Paralizia paroxistică familială hipokaliemică	Adinamia episodică ereditară hiperkaliemică
Debutul afecțiunii	*a doua decadă de viață*	*prima copilărie*
Debutul crizei	*matinal*	*tîrziu în cursul zilei*
Factori precipitanți	*exces de glucide*	*foame, frig,* emoții
	repaus după efort intens	
Deficitul motor		
Distribuție	proximal (predominant)	proximal, fenomene miotonice la nivelul mușchilor mici (lid lag)
Intensitate	*pareza (plegie), areflexie*	*Adinamie*
Durata crizei	*4—24 ore*	*2—4 ore*
ECG	*Unda U, T aplatizat*	*T hipervoltat,* P dispărut (fibrilație)
EMG	Densitate PUM și spectrul de potențare reduse	
Ionograma serică	$K^{+}\ 3\ mEq.1^{-1}$	*Pseudo-miotonie* $K^{+}\ 7\ mEq.1^{-1}$
Biopsia musculară (postcritic)	Miopatie vacuolară	
Inducerea crizei	Insulină + Glucoză	KCl (proba de încărcare)
Combaterea crizei	K^{+}	Ca^{++}
	Acetazolamidă Hidroclorotiazidă	
Evoluția	Spontan regresivă	Variabilă
Starea postcritică	Normală exceptînd cazurile cu miopatie reziduală	
Genetica	Gena autosomal dominantă	

Termenii subliniați constituie criterii diferențiale.

DIAGNOSTICUL POZITIV AL PARALIZIILOR PAROXISTICE DISIONICE

Fenomene paretice (adinamice) paroxistice, apărute în plină sănătate, în legătură cu efortul fizic susținut sau cu anumite particularități ale dietei (exces de hidrați de carbon sau, din contră, post prelungit), sînt simptome foarte sugestive pentru diagnosticul pozitiv.

Ionograma și ECG confirmă de obicei diagnosticul, dar valorile normale ale K^+ seric nu infirmă, cel puțin într-o primă instanță, diagnosticul.

Pearson (1964), urmărind un pacient cu adinamie episodică, a constatat că 15% din episoadele adinamice coincideau cu o potasemie normală, iar 5% surveneau chiar în condiții de hipokaliemie.

Biopsia musculară, prelevată imediat postcritic, este foarte utilă, deoarece miopatia vacuolară este un atribut morfologic foarte caracteristic; miopatia reziduală este mai impersonală, dar devine utilă în ansamblul anamnestic al pacientului.

În fine, efectul spectacular al simplei terapii ionice nu mai lasă de obicei nici un dubiu.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Criteriile diferențiale între cele două tipuri majore de paralizii diskaliemice, sînt rezumate în tabelul nr. 2.4. Trebuie subliniat că diferențierea nu este întotdeauna posibilă, cel puțin la primul episod.

Tipul normokaliemic se diferențiază în special prin durata lungă a crizelor și prin efectul spectaculos al NaCl, dar, ținînd cont de raritatea extremă a afecțiunii, mențiunea rămîne mai mult livrească.

Paramiotonia Eulenburg intră în discuție datorită fenomenelor miotonice care apar uneori în adinamie episodică; diferențierea nu pune probleme deosebite: frigul este unicul factor precipitant, iar ionograma normală. EMG, care nu relevă decît fenomene pseudomiotonice, diferențiază ambele afecțiuni de miotoniile veritabile.

Glicogenozele și miopatia clorochinică sînt subîntinse de miopatii vacuolare, dar aspectul clinic este distinct, lipsit de manifestări paroxistice. Glicogenozele sînt enzimopatii recesive, cu teste diagnostice foarte bine precizate.

Sindromul Conn poate mima clinic miopatia reziduală din paralizia paroxistică hipokaliemică, dar nu antrenează niciodată manifestări paroxistice; în plus, metabolismul aldosteronului este normal în diskaliemiile determinate genetic.

Hipertiroidismul trebuie inclus între elementele cele mai importante de diagnostic diferențial, din două motive: în primul rînd pentru că simulează adinamia episodică cu miopatie reziduală, în al doilea rînd pentru că există o variantă de paralizie paroxistică diskaliemică în context hipertiroidian (paralizia periodică tirotoxică), semnalată mai ales la persoane de rasă galbenă (Satoyoshi și colab., 1963). Un test diagnostic util este reflexograma achiliană, niciodată modificată în diskaliemiile primitive.

Pentru crizele funcționale, metodele obiective de laborator sînt eliminatorii.

EVOLUȚIE, PROGNOSTIC

Paralizia paroxistică hipokaliemică are tendința spontană de atenuare a simptomatologiei după vîrsta de 35 de ani, în special la femei; adinamia episodică persistă toată viața.

Decese cauzate direct de crizele motorii nu sînt cunoscute.

Evoluția cazurilor comune este optimă, bolnavul fiind asimptomatic intercritic. Miopatia reziduală complică într-o anumită măsură prognosticul, dar ea poate fi relativ simplu evitată, prin tratamentul profilactic. O evoluție mai gravă au prezentat-o unele cazuri de adinamie episodică din seria Gamstorp (1956), considerate heterozigoți ai unei gene dominante.

TRATAMENT

Profilaxia paroxismelor paretice este dezideratul major, care elimină și riscul miopatiei reziduale. Bolnavii cu paralizie hipokaliemică beneficiază de un regim hiposodat (10 mEq Na^+/24 ore), Clorotiazidă (250 mg/24 ore) sau Daramide (50 mg/24 ore), în combinație cu Slow-K (McArdle, 1962; Streeten, 1966); alternarea acestei terapii cu Spironolactona (100—200 mg/24 ore) are rezultate optime, evitînd totodată fenomenele secundare ale inhibitorilor secreției de aldosteron. S-au semnalat perforații intestinale după Slow-K (Nordlinger și Loygne, 1974).

Diureticele natriurice sînt foarte eficace și în prevenirea episoadelor adinamice hiperkaliemice. Carson și Pearson (1964) recomandau Daramide, inhibitor de lungă durată al anhidrazei carbonice.

Terapia crizei este necesară numai în forma hipokaliemică. Administrarea imediată a 10 g KCl în 50 ml soluție glucozată 5%, reversibilizează fenomenele paretice în 2—4 ore; în absența oricărei ameliorări după primele două ore, se va suplimenta doza cu 5 g KCl. Administrarea i.v. a K^+ este reclamată numai în situații extrem de grave (de fapt extrem de rare!), necesitînd prudență și prezența antidotului ($CaCl_2$). Monitorizarea ECG și ionogramele repetate sînt informative, deoarece normalizarea lor anticipează revirimentul clinic și evită supradozajele.

Episoadele adinamice nu necesită o terapie specială; se poate administra $CaCl_2$ i.v. (1—2 g), clorotiazidă sau glucoză cu insulină.

BIBLIOGRAFIE

(1) Aberfeld, D. C., Namba, T., Vye, M. V., Grob, D. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 22 : 455—462 (1970).

(2) Adrian, R. H., Bryant, S. H. — *J. Physiol. (Lond.)*, 240 : 505—515 (1974).

(3) Aicardi, J., Conti, D., Goutieres, F. — *J. neurol. Sci.*, 22 : 149—164 (1974).

(4) Albanese, B., Liggio, F. — *Acta neurol. (Napoli)*, 4 : 537—547 (1969).

(5) Anböck, I., Fladerer, H. — *Wien Z. Nervenheilk.*, 28 : 104—128 (1970).

(6) Barchi, R. L. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 32 : 175—180 (1975).

(7) Becker, P. E. — *Internist*, 4 : 384—392 (1963).

(8) Becker, P. E. — Handbuch der humangenetik, Band III/1, pp. 411—550, Thieme Verlag, Stuttgart (1964).

(9) Becker, P. E. — Paramyotonia congenita (Eulenburg), G. Thieme Verlag, Stuttgart (1970).

(10) Becker, P. E. — *Humangenetik*, 17 : 1—22 (1972).

(11) Becker, P. E. — In: New development in E.M.G. and clinical neurophysiology (J. E. Desmedt, Ed.), pp. 407—412, S. Karger, Basel (1973).

(12) Becker, P. E. — Myotonia congenita and syndromes associated with myotonia, Thieme, Stuttgart (1977).

(13) Bradley, W. G. — *Brain*, 92 : 345—378 (1969).

(14) Bretag, A. H. — In: New developments in E.M.G. and clinical neurophysiology, vol. 1, pp. 464—482 (J.E. Desmedt, Ed.), Karger, Basel (1973).

(15) Brody, I. A. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 23 : 243—246 (1973).

(16) Brooke, M. H., Engel, W. K. — *Neurology (Minneap.)*, 19 : 469—480 (1969).

(114) Rosman, N. P., Kakulas, B. A. — *Brain*, 89 : 769—780 (1968).
(115) Rüdel, R., Senges, S. — In : New developments in E.M.G. and clinical neurophysiology, vol. 1, pp. 464—482 (J. E. Desmedt, Ed.) Karger, Basel (1973).
(116) Sajter, V., Zacharova, D., Zachar, I. — *Physiol. Bohemoslov.*, 17 : 12—13 (1968).
(117) Satoyoshi, E., Murakamy, K., Kowa, H., Kinoshita, M., Kishiyama, Y. — *Neurology (Minneap.)*, 13 : 746—752 (1963).
(118) Schotland, D. L. — *Neuropath. Exp. Neurol.*, 28 : 214—227 (1969).
(119) Schroeder, J. M., Adams, R. D. — *Acta Neuropath.*, 10 : 218—241 (1968).
(120) Schrott, H. G., Omenn, G. S. — *Neurology (Minneap.)*, 25 : 789—791 (1975).
(121) Schuman, B. M., Rinaldo, J. A. jr., Darnley, J. D. — *Ann. Intern. Med.*, 63 : 793—799 (1965).
(122) Schwartz, O., Jampel, R. S. — *Arch. Ophthal.*, 68 : 52—57 (1962).
(123) Serratrice, G., Roux, H. — Leçons de pathologie musculaire, Maloine, Paris (1968).
(124) Shy, G. M., Wanko, T., Rowley, P. T., Engel, A. G. — *Exp. Neurol.*, 3 : 53—121 (1961).
(125) Shy, G. M., Gonatas, N. K., Perez, M. — *Brain*, 89 : 133—158 (1966).
(126) Spiro, J. A., Prineas, J. W., Moore, C. L. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 22 : 259—269, (1970).
(127) Streeten, D. H. P. — In : Metabolic basis of inherited disease, p. 905 (J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, and D. S. Fredrickson, eds.) Mc Graw-Hill Book Company New York, 2nd edition (1966).
(128) Taylor, R. G., Layzer, R. B., David, H. S., Fowler, W. M. jr. — *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 33 : 497—509 (1972).
(129) Thomassen, E. — Thomsen's disease, paramyotonia distrophia myotonica, Universitetsforlaget, Aarhus (1948).
(130) Thrush, D. C., Morris, C. J., Salmon, M. V. — *Brain*, 95 : 537—552 (1972).
(131) Turpin, R., Caille, B., Lafourcade, M., Malafosse, M. — *Press. Med.*, 72 : 3179—3184 (1964).
(132) Tyler, H. F., Stephens, F. E., Gunn, F. D., Perkoff, S. T. — *J. Clin. Invest.*, 30 : 492—502 (1951).
(133) Weller, R. O., McArdle, B. — *Brain*, 94 : 263—272 (1971).
(134) Winckler, G., Kuhn, E. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 191 : 91—96 (1967).
(135) Winer, N., Klachko, D. M., Baer, R. D., Langley, P. L., Burns, T. W. — *Science*, 153 : 312—313 (1966).
(136) Yarom, R., Chaco, J. — *Steigbuegeld*, 362 : 207—221 (1974).
(137) Zager, R. F., McCarty, L. P., Standaert, F. G. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 166 : 205—216 (1969).

PATOLOGIA SUBSTRUCTURILOR ŞI COMPARTIMENTELOR METABOLICE ALE FIBREI MUSCULARE STRIATE

Ultimul deceniu a consemnat, ca efect direct al progresului tehnologic, o avalanşă de rapoarte privind noi afecţiuni musculare, cele mai multe impersonale fenotipic, dar cu certă individualitate morfo-metabolică. Aceste afecţiuni dispun de un factor comun : lezarea selectivă, sau aproape selectivă, nu numai a ţesutului muscular, dar chiar a unui anumit organit sau compartiment metabolic al fibrei musculare striate. Concordanţele morfologice şi metabolice sînt inconstante, mai plauzibil prin limitele tehnice decît printr-un real decalaj morfo-metabolic.

MIOPATIILE MITOCONDRIALE

Miopatiile mitocondriale exprimă anomaliile funcţionale şi/sau morfologice ale mitocondriei. Numărul „miopatiilor mitocondriale“ este în continuă creștere, dar puține dintre acestea își justifică individualitatea printr-o optimă corelație dintre disfuncția metabolică și leziunea morfologică, sau prin leziuni morfologice definitorii (Radu, 1977).

BOALA MITOCONDRIALĂ AUTONOMĂ (MIOPATIA HIPERMETABOLICĂ)

Luft și col. (1962) au prezentat cazul unei femei de 35 de ani care prezenta hipotonie, fatigabilitate, areflexie, creatinurie masivă, EMG de tip miogen și o stare hipermetabolică severă (metabolism bazal + 210%) fără vreo disfuncție tiroidiană vizibilă.

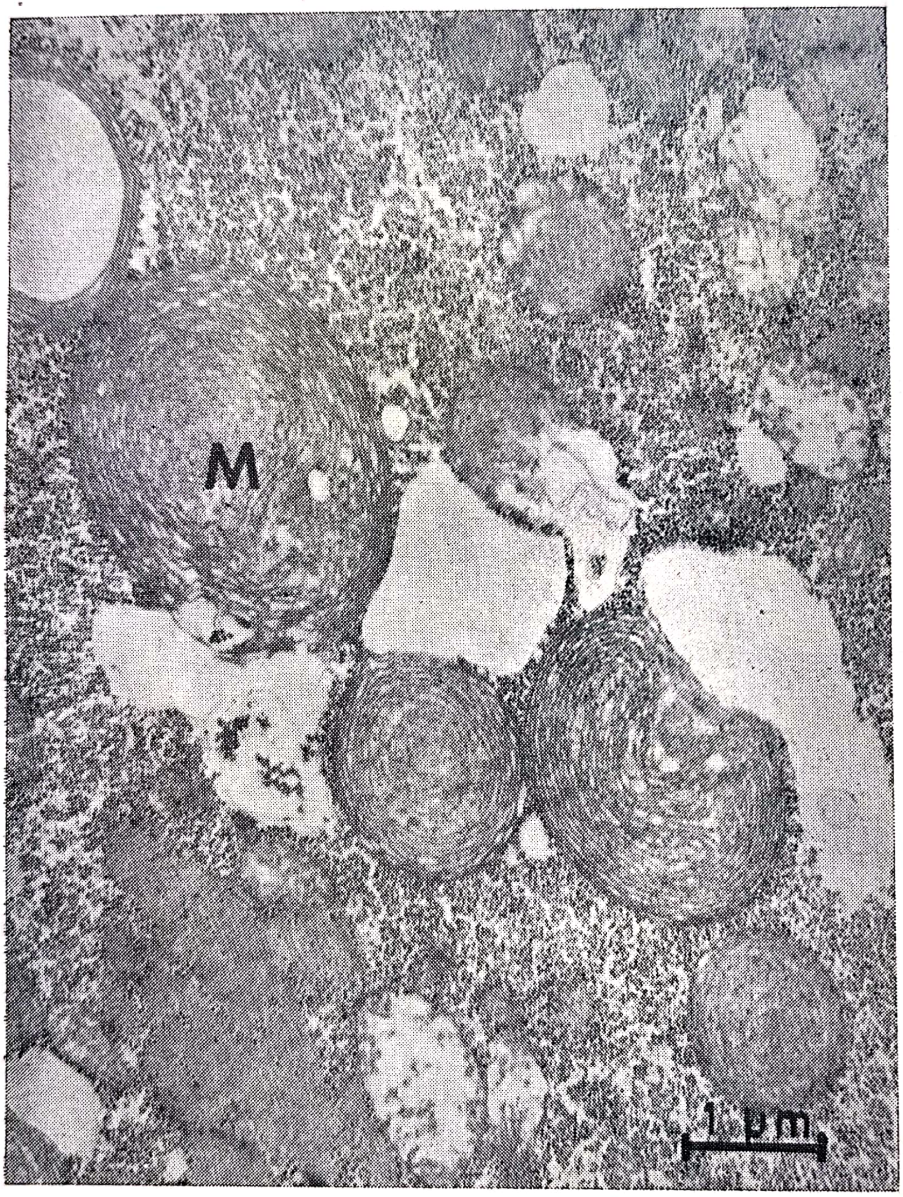


Fig. 44 — Miopatie mitocondrială: mitocondriile conțin incluziuni paracristaline concentrice.

Biopsia musculară a pus în evidență numeroase alterări afectînd majoritatea mitocondriilor, începînd cu forme anormale de tip „epolet", pînă la incluziuni cristaline.

Biochimia musculară. Mitocondriile izolate manifestau o fosforilare oxidativă slab cuplată și un control respirator precar, care explică hipermetabolismul.

Di Mauro și col. (1976), studiind un al doilea caz de miopatie hipermetabolică, au semnalat o activitate de șapte ori mai mare decît cea normală a ATP-azei mitocondriale, foarte slab stimulată de decuplanți. Capacitatea de acumulare mitocondrială a Ca^{++} era mediocră, cationul acumulat nu era reținut, fiind spontan eliberat; reciclarea neeconomică a Ca^{++} de către pompa mitocondrială stimulează respirația și antrenează decuplarea.

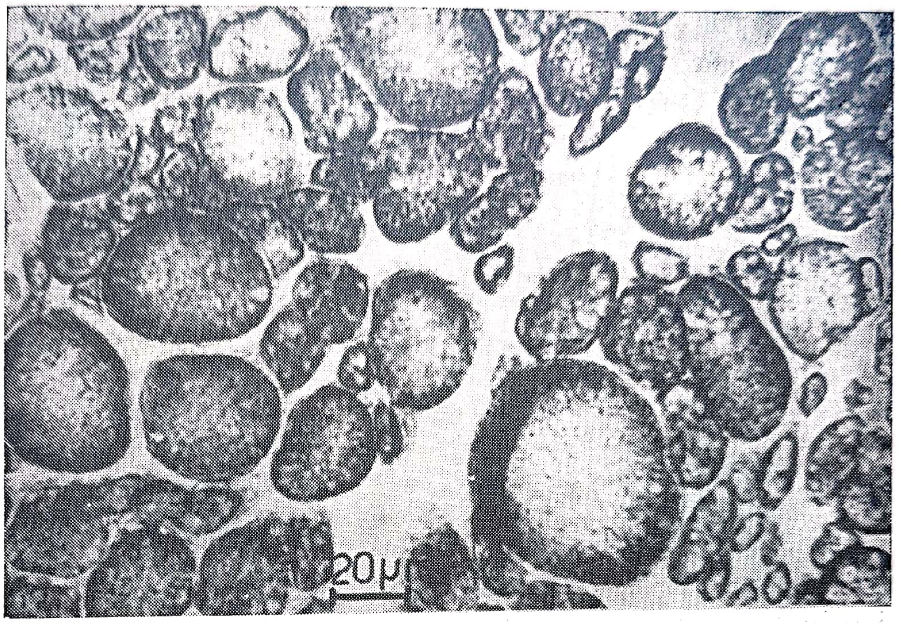


Fig. 45 — Miopatie mitocondrială cu atrofie T_1.

Afifi și colab. (1972) raportează un caz cu hipermetabolism extrem (+ 300%) și fosforilare oxidativă decuplată (P/O = 0—1).

Reactivitatea histochimică a tuturor enzimelor mitocondriale apărea exagerată în țesutul muscular, dar nu și în ficat, piele sau mucoasa intestinală. Unele mitocondrii prezentau modificări ultrastructurale particulare, constînd în aglomerări de material granular osmiofilic, circumscris de o zonă electrodensă din care emerg filamente radiale. Terapia cu cloramfenicol — deprimant al respirației și al sintezei proteice pe mitocondria izolată — a redus considerabil incidența anomaliilor mitocondriale în biopsia de control, determinînd în schimb o evidentă impregnare glicogenică.

MIOPATII MITOCONDRIALE CU ANOMALII ÎN METABOLISMUL CARNITINEI

Engel și Angelini (1973) au sesizat într-un caz de miopatie vacuolară cu depozite lipidice, că oxidarea acizilor grași de către omogenatul muscular era lentă, dar se normaliza prin adaos de carnitină, a cărei concentrație musculară nu depășea 20% din valorile de control. Activitățile carnitin-palmitil transferazei și palmitil-tiochinazei erau normale.

Observația a fost confirmată ulterior prin cîteva noi cazuri raportate, precizîndu-se existența unei miopatii congenitale cu expresivitate variabilă, în mod excepțional tardivă (Markesbery și col., 1974), caracterizată prin hipotonie, impregnare musculară cu lipide conținute în vacuole colorabile cu Oil Red O și un conținut muscular de carnitină foarte scăzut, atît la bolnavi, cît și la părinți, transmisia fiind recesivă (Van Dyke și col., 1975).

Cetogeneza este deficitară, acizii grași cu catenă lungă nu sînt oxidați, sistemul oxidației fiind inhibat (Karpati și col., 1975). Defectul metabolic este vehiculat de o genă autosomal recesivă și nu pare limitat la mușchi afectînd și hepatocitul, neuronul și leucocitul.

Aportul exogen de carnitină, fără a corecta conținutul muscular sau hepatic, normalizează concentrația plasmatică și ameliorează starea clinică (Angelini și colab., 1976).

Di Mauro și Di Mauro (1973) și Bank și col., (1975) au indentificat recent la doi frați care prezentau episoade recurente de mioglobinurie și azotemie renală, absența carnitin-palmitil transferazei. Trigliceridele plasmatice erau foarte crescute.

Activitățile carnitin-palmitil-CoA sintetazei și acetil-carnitin transferazei, precum și sinteza hepatică a carnitinei erau normale.

Absența carnitin-palmitil transferazei nu permite utilizarea acizilor grași cu catenă lungă, iar mioglobinuria este probabil tocmai expresia carenței de ATP consecutivă blocului metabolic.

Histologic și ultrastructural mușchiul acestor bolnavi este normal.

Există încă un număr de observații ultrastructurale asupra unor anomalii morfologice ale mitocondriilor fibrei musculare, care din nenorocire nu beneficiază de investigații metabolice concludente.

Unele dintre aceste cazuri se caracterizau prin acumulări lipidice. Compoziția lipidelor tezaurizate este foarte variată : fosfolipide (Carpenter și col., 1970), lipide neutre (Sidbury și col., 1967).

Blass și col. (1971) au identificat un defect al piruvat decarboxilazei avînd drept consecință o dislipidoză musculară.

MIOPATII MITOCONDRIALE DISMORFICE

Miopatia megaconială. Shy și Gonatas (1964) au descris mitocondrii gigante (4 μm) într-un caz de hipotonie infantilă. Organitele conțineau incluzii electronodense sau corpi cristalini, circumscrise de o membrană unică de 70 Å. Conținutul organitului apărea digitat, postfigurînd cristele mitocondriale. Din punct de vedere funcțional mitocondria se încadra în standardul normal.

Mitocondriile gigante au mai fost semnalate în cîteva cazuri de miopatii atipice (D'Agostino și col., 1968 ; Balint și Szendröi, 1971 ; Mazzarella și De Giacomo, 1969 ; Shibasaki și col., 1973) și chiar în polimiozite (Chou, 1969), indicînd că transformarea megaconială nu este primitivă, ci reactivă, reprezentînd aspectul antinomic al mitocondriei ,,condensate'' ; interconversiunea de la o extremă la alta pare condiționată de ritmul transportului de sarcini.

Un aspect particular de miopatie oculo-cardiacă cu mitocondrii gigante și tezaurizare de glicogen a fost descris de Sluga și col. (1967). Sluga și Monneron (1970) argumentează prezența unor proteolipide anormale în structura membranei organitului și ipotetizată totodată asocierea unui defect glicolitic.

Miopatia pleoconială. Shy și col. (1966) au remarcat în biopsia musculară a unui copil cu performanțe motorii modeste și perioade de adinamie, reactivități foarte intense pentru markerii mitocondriali. Studiul ultrastructural al mușchiului a vizualizat aglomerări de mitocondrii mici (1 μm), normal structurate, cu excepţia unui anumit grad de hipersegmentare; frecvent organitele conţineau incluzii osmiofile rotunde, lipsite de membrană.

Sub denumirea de miopatie cu foame de sare Spiro şi Beilin (1969) prezintă cazul unui pacient care manifesta strania necesitate de a ingera cantităţi mari de sare, fără ca o dietă hiposodată să determine fenomene adinamice.

Mitocondriile izolate manifestau o fosforilare oxidativă slab cuplată care nu determină însă o stare hipermetabolică, iar sistemul citocromic şi întreaga catenă transportoare de electroni funcţionau normal.

Mitocondriile aglomerate subsarcolemic erau de tip pleoconial.

Miopatia mitocondrială din oftalmoplegia plus. O proporţie importantă de cazuri caracterizate fenotipic ca miopatii oculo-cranio-somatice prezintă ca particularităţi morfologice, aglomerări masive de formazan în zona subsarcolemică în condiţii de incubare specifice oxidazelor mitocondriale (ragged-red fibers) (Karpati şi col., 1971 ; Olson şi Engel, 1972). Imaginea ultrastructurală a mitocondriilor din zonă frapează prin prezenţa incluziunilor cristaloide dispuse concentric, avînd o matrice electrono-densă. Anomalii similare au fost observate şi în mitocondriile hepatice (Okamura şi col., 1976) şi cerebeloase (Adachi şi col., 1972 ; Schneck şi col., 1973), destructurarea mitocondrială fiind probabil generalizată.

Shy şi col. (1967) au descris un sindrom caracterizat prin oftalmoplegie externă progresivă, retinită pigmentară, ataxie cerebeloasă şi bloc atrio-ventricular, a cărui replică ultrastructurală musculară se distingea prin numeroase şi variate anomalii mitocondriale, limitate la fibrele T_1.

Frecvent, anomaliile mitocondriale din oftalmoplegia plus sînt asociate cu modificări imunologice de tip monoclonal, constînd în creşterea IgG şi IgA (Schneck, 1973).

Singurul studiu metabolic (Di Mauro şi col., 1970) relevă absenţa controlului respirator pe substrat deo-glicerofosfat şi dublarea cantităţii de glicogen muscular, deşi glicoliza este normală.

Miopatii prin defecte ale sistemului citocromic. Spiro şi col. (1970) au descris două cazuri, tatăl şi fiul, prezentînd o miopatie proximală şi simptome de suferinţă encefalică (areflexie, Babinski şi demenţă progresivă). Mitocondriile musculare izolate aveau un conţinut redus de citocromi b şi o insensibilitate anormală la antimicina A.

French şi col. (1972) semnalează reducerea conţinutului de citocrom a-a_3 în mitocondriile musculare, hepatice şi cerebrale ale unui pacient cu trichopoliodistrofie, modificare atribuită unui defect în resorbţia cuprului (Danks şi col., 1972).

PATOLOGIA MIOFIBRILARĂ

MIOPATIA NEMALINICĂ

Descrisă iniţial de Shy şi col. (1963) ca o „miopatie congenitală", s-a dovedit a fi doar o modalitate reactivă particulară a benzii Z.

Afecţiunea nu este numai congenitală, fiind cunoscute cazuri tardive, cărora Reznik şi col. (1968) le conferă particularităţi lezionale distincte.

Este vorba de copii retardați motor sau de adulți care fac față cu dificultăți la solicitări fizice deosebite.

Morfologia musculară este foarte particulară: banda Z prezintă îngroșări evidente chiar în microscopia optică, etalîndu-se pe lungimi de 4—5 μm, formînd niște bastonașe electrondense.

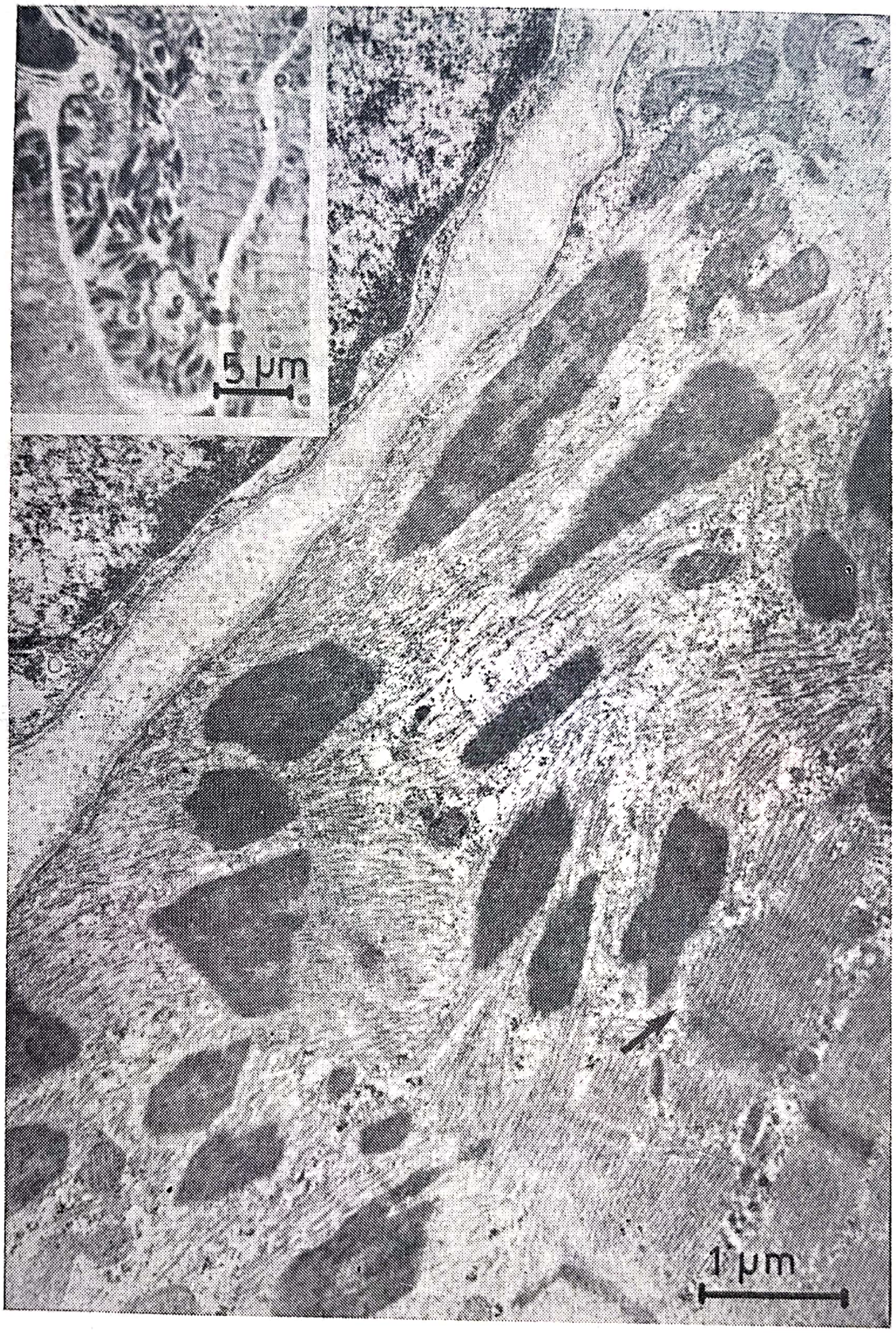


Fig. 46 — Miopatie nemalinică : aglomerări de bastonașe electonodense în zona subsarcolemică ; săgeata indică vecinătatea benzii Z. Detaliu : secțiune semifină vizualizînd aglomerarea structurilor nemalinice în zona subsarcolemică și predominant perinuclear.

Ultrastructural se observă clar punctul de derivare al bastonului din stria Z. Există și teste de extracție care confirmă structurilor nemalinice o compoziție similară striei Z (Engel și Gomez, 1967).

Formațiunile nemalinice au o structură reticulară cu periodicitate longitudinală variabilă între 120 și 200 Å, apropiată de cea a liniei Z (Price și col., 1965). Bastonașele sînt vizibile în toate tipurile de fibre, inclusiv în cele intrafuzale (Radu și Ionescu, 1972; Karpati și col., 1973).

Mozaicul muscular este dominat de fibrele T_1 (Shy și col., 1963), aproape constant preferențial atrofice (Radu și Ionescu, 1972; Kinoshita și col., 1974).

Patogeneza. Structurile nemalinice au putut fi reproduse experimental prin denervare asociată cu tenotomie (Reznik și col, 1968; Shafiq și col., 1969), uneori coexistînd cu „central core“ (Engel și col., 1966), fapt consemnat dealtfel și în patologia umană (Afifi și col., 1965; Karpati și col., 1971).

Structurile nemalinice au fost observate în circumstanțe foarte diverse: denervare, polimiozite, rabdomiom, distrofia miotonică, miocardite și chiar în miocardul normal. Bastonașele coexistă cu alte leziuni ale benzii Z (zig-zagare, streaming), al căror stadiu final probabil îl reprezintă.

Studiul morfologic al măduvei spinării nu a furnizat date concordante (Lindsay și col., 1966). Dahl și Klutzow (1974) au prezentat argumente iconografice în favoarea reducerii populației neuronale în cornul anterior cervical drept, deci unilateral, într-un caz tipic de miopatie nemalinică.

Eventuala denervare trebuie suspectată ca intervenind foarte precoce, în primele 20 de săptămîni ale miogenezei (Karpati și col., 1972).

Existența unui factor genetic este discutabilă, numărul cazurilor familiale fiind redus (Hopkins și col., 1966; Spiro și Kennedy, 1965); se presupune o transmitere autosomal recesivă.

Natura chimică a proteinei de umplutură din constituția bastonașelor este încă incomplet precizată. Periodicitatea și extractibilitatea sugerează tropomiozina B (Engel și Gomez, 1967), dar studiile de difracție în raza X au surprins absența liniei intermediare Hodge caracteristică acestei proteine; structura tropomiozinică este contestată și de conținutul de triptofan (Jenis și col., 1969; Sugita și col., 1973); areactivitatea pentru anticorpii antitropomiozină și antimeromiozină se poate datora unor discrete alterări ale proteinei acumulate; pe de altă parte ei aduc unele argumente în favoarea componentei 10-S.

Într-un studiu biochimic foarte elaborat, Sreter și col., (1976) remarcă anomalii structurale ale catenelor ușoare ale miozinei, care implică abolirea activității ATP-azice și antigenității proteinei. Catenele ușoare ale miozinei tip lent abundă în contrast cu fracțiunea LC_3 miozinei rapide. Aspectul este cu atît mai interesant, în contextul unei prezențe aproape exclusive a fibrelor T_1.

MIOPATII FAMILIALE CU LIZĂ MIOFIBRILARĂ LIMITATĂ LA UN TIP HISTOCHIMIC DE FIBRĂ

Cancilla și col. (1971) prezintă două cazuri de hipotonie infantilă, caracterizate morfologic prin acumulări zonale de material granular, intens reactiv pentru ATP-aza miofibrilară în fibrele T_1, ultrastructural, în aceleași zone, se observă o intensă liză miofibrilară. Recent s-a prezentat o nouă observație (Scelsi și col., 1976).

Radu și col. (1974) au publicat două cazuri familiale, evident autosomal recesive, caracterizate clinic prin hipotonie generalizată, lent regresivă, iar morfologic prin dezorganizare miofibrilară limitată la fibrele T_2, asociată cu atrofie T_1 cu nuclei centrali. Este posibil ca aceste cazuri să reprezinte variante ale miopatiei centro-nucleare.

MIOPATIA CU CORPI DERMATOGLIFICI

Engel și col. (1972) au prezentat observația unui copil hipoton în a cărui biopsie surprindea atrofia T_1; în aceeași populație de fibre se observau dezorganizări ale materialului miofibrilar, care aminteau amprentele digitale, zona fiind populată de mitocondrii (finger-print body).

MIOPATIA CU AGREGATE MIOFIBRILARE

Kinoshita și col. (1975) au confirmat, pe material formolat, prezența a ceea ce McDonald și Engel (1969) denumiseră agregate miofibrilare, diferențiindu-le de corpii citoplasmatici: aceste agregate sînt constituite din două zone concentrice, cea centrală electronodensă și omogenă, cea periferică laxă.

Anomalia nu este strict specifică, fiind semnalată și în alte afecțiuni neuromusculare (polimiozite, distrofie miotonică, denervare, distrofii musculare și paralizie paroxistică hipokaliemică).

MIOPATIA CU CORPI ZEBRAȚI („ZEBRA-BODY" MYOPATHY)

Lake și Wilson (1975) descriu cazul unui băiat de 15 ani, care prezenta o forță musculară subnormală și era incapabil de eforturi susținute. Modificările EMG și ale enzimogramei serice erau minime; în schimb biopsia musculară prezenta structuri nemalinice și abunda în structuri zebrate, constituite din succesiuni de zone electronodense și zone clare, de circa 150 μm fiecare; un corp zebrat măsura 2—3 μm. „Zebra body" apăreau indiferent de dimensiunea fibrei, fiind vizibile chiar în elemente normal structurate, unde întrerupeau continuitatea liniilor Z.

PATOLOGIA RIBOSOMALĂ

Miopatia cu corpi reductori (*reducing body myopathy*) este cunoscută numai din cele două cazuri descrise de Brooke și Neville (1972), ambele cu evoluție fatală.

Particularitatea morfologică constă în prezența unor corpi electronodenși, fără membrană limitantă, aglomerați în special subsarcolemic; acești corpi se caracterizau citochimic prin prezența ARN și printr-o intensă activitate reductoare, atribuită grupărilor —SH libere. Autorii consideră corpi reductori aglomerări de ARN ribozomal.

PATOLOGIA RETICULULUI SARCOPLASMATIC

Miopatia sarcotubulară. Jerusalem și col. (1973) au descris doi frați cu miopatie proximală congenitală și neprogresivă, caracterizată morfologic prin leziuni vacuolare fără caractere autofagice.

Studiul ultrastructural a relevat că aceste vacuole erau circumscrise de o membrană care reacționa pozitiv pentru ATP-aza sarcoreticulară; marcajul cu peroxidază relevă raporturile intime cu sistemul T. Leziunile afectau selectiv fibrele T_2.

Afecțiunea pare recesivă.

Miopatia cu agregate tubulare a fost semnalată într-o serie de cazuri private de o individualitate clinică (Bethlem și col., 1968; Fulthorpe și col., 1969; Morgan-Hughes și col., 1970).

Agregatele sînt formate din tuburi grupate hexagonal, avînd diametrul de 400—500 Å, conținutul fiind electronodens, dealtfel ca și tubul însuși; între pereții limitanți și conținut se insinuează o fină zonă clară. Leziunea este sistematic prezentă numai în fibrele T_2.

Agregatele tubulare nu sînt specifice acestei afecțiuni; ele au mai fost semnalate în paraliziile paroxistice, în miotonii și alte cîteva afecțiuni musculare.

Miopatia prin deficit de factor relaxant ilustrează la nivel molecular patologia sarcoreticulară. Brody (1969) raportează cazul unui adult cu miotonie mecanică paradoxă, fără fenomene bioelectrice de tip miotonic.

Fosforilaza musculară era aproape integral activată (92% fosforilaza A), probabil din cauza prezenței excesive de Ca^{++} în sarcoplasmă, consecutivă reducerii cu 75% a capacității de Ca-uptake a microzomilor din acești mușchi; activitatea ATP-azei Mg^{++}-activabile era nemodificată.

Dificultatea de relaxare a fost atribuită insuficienței factorului relaxant.

Ultrastructural mușchiul era perfect normal.

PATOLOGIA MIOGENEZEI

Prin mecanisme încă obscure, procesul normal de maturare al fibrei musculare poate fi interferat în cursul miogenezei precoce. În funcție de momentul intervenției factorilor perturbatori aspectul morfologic este mai mult sau mai puțin apropiat de arhetipul mioblastic.

Efectul asupra maturării nu este identic cu cel exercitat asupra creșterii și diferențierii; din combinația nuanțată a acestor variabile, se creează aspecte de mare particularitate: miopatia centronucleară (miotubulară), cu sau fără atrofie de tip și central core disease (multicore disease).

MIOPATIA MIOTUBULARĂ/CENTRONUCLEARĂ

Miopatia centronucleară/miotubulară este un straniu unicat în patologia umană, singurul caz cunoscut în care într-un organism adult o clonă celulară rămîne într-un stadiu inițial de citogeneză.

Spiro și col. (1966) au remarcat în biopsia unei persoane adulte existența a numeroase fibre mici conservînd o structură miotubulară, denumind

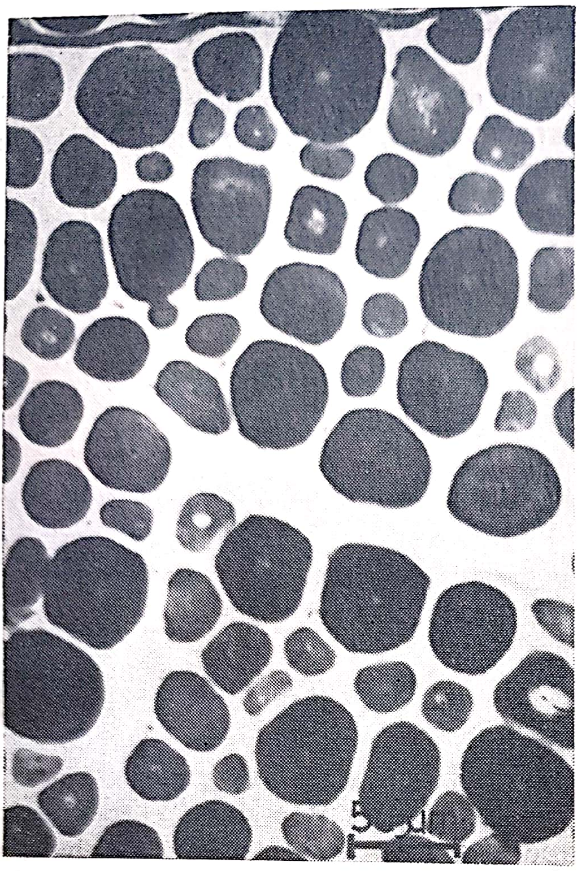


Fig. 47 — Miopatie centronucleară cu atrofie T_1 (ATP-aza miofibrilară).

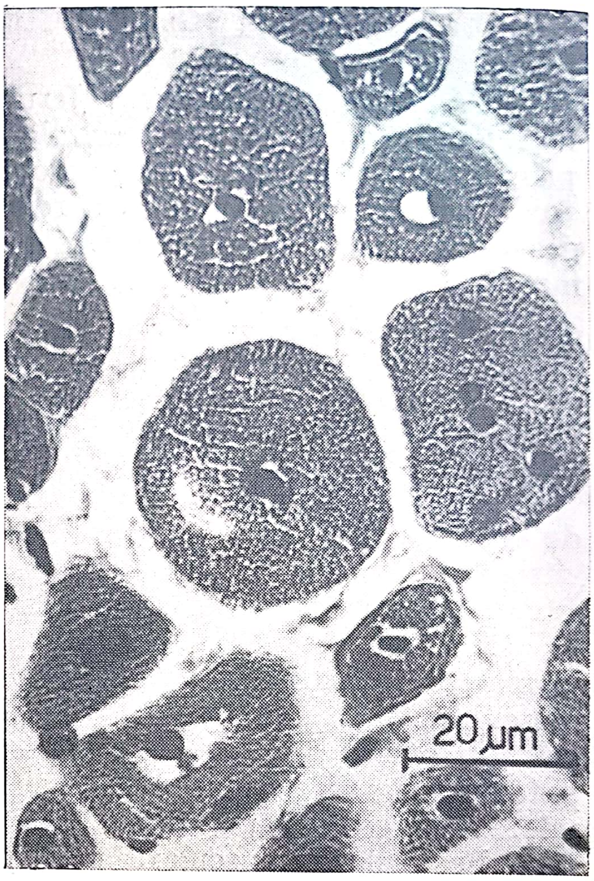


Fig. 48 — Miopatie centronucleară : fibre cu aspect miotubular (tricromic Masson).

tabloul ,,miopatie miotubulară". Sher și col. (1967) consideră centralizarea nucleară ca modificarea cea mai constantă și optează pentru termenul de miopatie centronucleară.

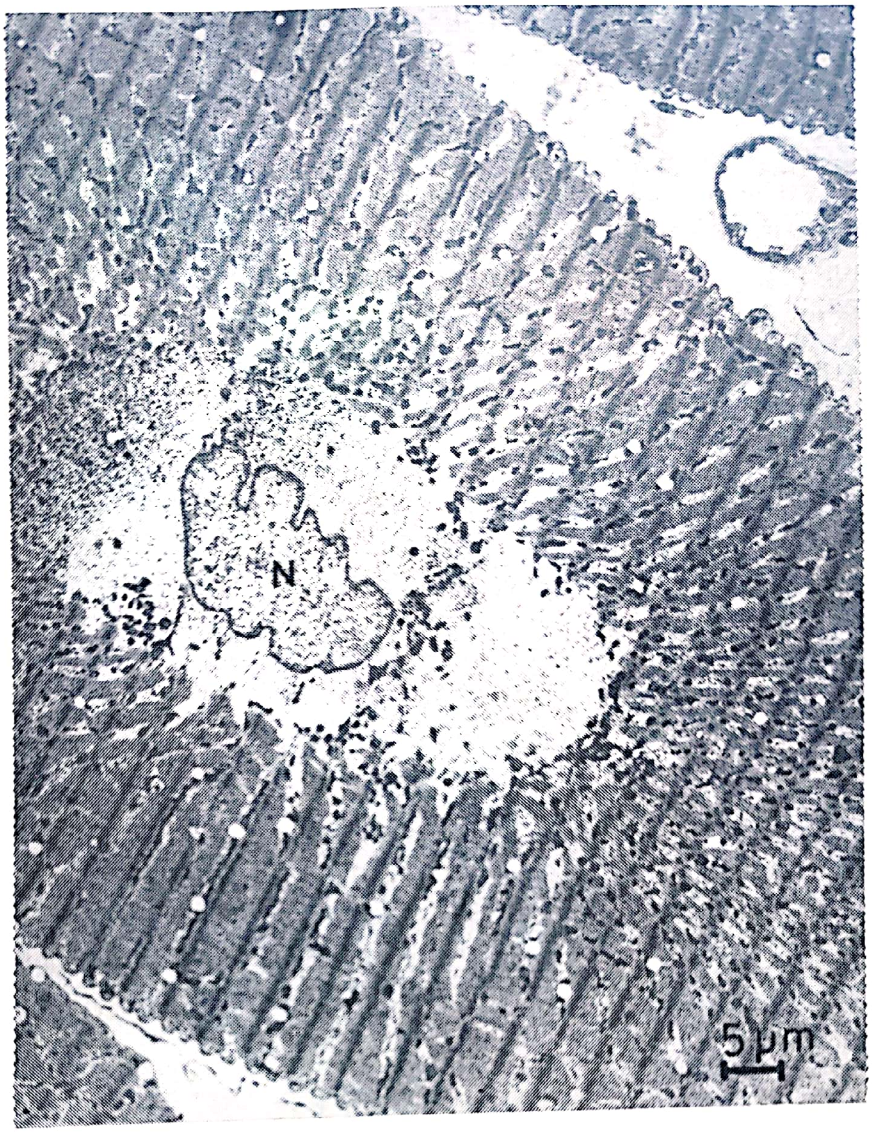
Morfopatologia musculară este definitorie : majoritatea fibrelor conțin unul sau chiar mai mulți nuclei centrali sau interni, iar uneori chiar aspectul miotubular este conservat, deși dimensiunile fibrelor pot fi normale ; hipotrofia T_1 a fost semnalată într-o serie de observații (Bethlem și col., 1969 ; Harriman și Haleen, 1972 ; Radu și col., 1977).

Aspectul ultrastructural este foarte evocator ; nucleul central apare circumscris de un halou din care atît mitocondriile cît și elementele contractile lipsesc. Acesta este și motivul pentru care și reactivitatea histoenzimatică pentru ATP-aza miofibrilară și markerii mitocondriali de obicei dispare în imediata vecinătate a nucleului.

Uneori mitocondriile se acumulează polar în raport cu nucleul (Vital și col., 1970 ; MoLeod și col., 1972).

Simptomatologia clinică. Afecțiunea are de obicei un caracter congenital. Ceea ce frapează este faciesul acestor bolnavi, foarte alungit și oftalmoplegia cu ptoza palpebrală vizibilă. Frecvent sînt prezente amiotrofii distale, hiporeflexie și o anumită retardare mintală. Evolutivitatea este foarte lentă, cu excepția cazurilor cu transmisie X-recesivă care au o evoluție malignă (Barth și col., 1975).

Fig. 49 — Miopatie miotubulară: nucleu central circumscris de un halou lipsit de elemente miofibrilare. Se observă discretă 'aglomerare polară a mitocondriilor şi normalitatea zonei periferice.



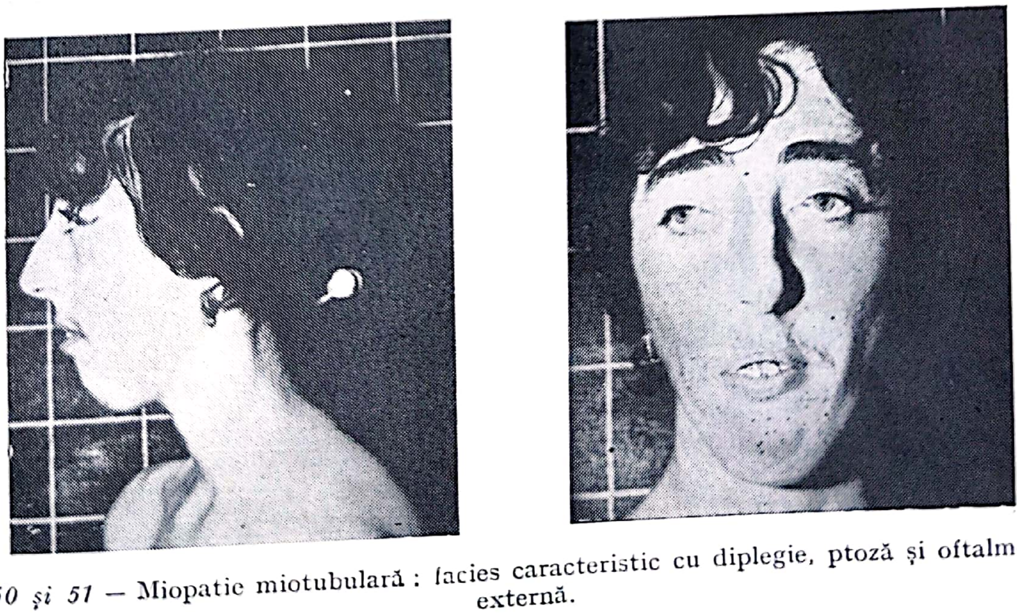


Fig. 50 şi 51 — Miopatie miotubulară: facies caracteristic cu diplegie, ptoză şi oftalmoplegie externă.

Etio-patogeneza. Analizînd interogativele puse de acest straniu tablou anatomo-clinic, Radu şi col. (1977) le rezumă astfel:

(1) Entitate clinico-genetică autonomă sau sindrom tributar unor genotipuri diverse? Eterogenitatea genetică şi fenotipică pledează pentru cea de a doua eventualitate.

(2) Miopatie miotubulară sau centronucleară? Structurile miotubulare manifestă unele particularităţi incompatibile cu statutul de miotub: sînt uneori tipizabile histochimic iar dimensional depăşesc cu mult media admisă pentru miotubul embrionar. Celula subdiferenţiată din această miopatie se plasează undeva între arhetipul mioblastic şi fibra matură, iar mozaicul muscular foarte pestriţ diferenţiat, rezumă întreaga istorie a miogenezei.

(3) Proces involutiv sau miogeneză abortivă? Comportamentul normal în cultură a acestor celule (Dubowitz, 1973), faptul că există două momente proliferative distincte pentru cele două tipuri de fibre şi că dependenţa lor de inervaţie este diferenţiată, precum şi absenţa indiciilor în favoarea unor leziuni degenerative, pledează pentru ipoteza sistării miogenezei într-un stadiu precoce. Mecanismul inferent perturbează evident maturarea şi numai în subsidiar limitează creşterea fibrelor musculare.

(4) Cauzalitate miogenă sau determinism degenerativ? Unele aspecte morfologice interpretate ca efecte ale denervării (fibre target/targetoide, atrofia preferenţială T_1, fibre angulare şi grupaje de tip) semnalate în unele cazuri de miopatie centronucleară (Bethlem şi col., 1969; Inokuchi şi col., 1975; Pongratz şi col., 1975; Radu şi col., 1977), sînt sugestive pentru un determinism denervativ. Totuşi, în nici unul dintre cazurile autopsiate (Munsat şi col., 1969; Van Wijngaarden şi col., 1969; Barth şi col., 1975) nu a fost posibilă punerea în evidenţă a leziunilor medulare. Pongratz şi col. (1975) au raportat leziuni de degenerescenţă axonală în biopsia de nerv, dar alte studii ale inveraţiei terminale (Schochet şi col., 1972; Harriman şi Haleen, 1972) nu au pus în evidenţă anomalii concludente.

Chiar dacă denervarea este incriminabilă, ea este o denervare sui generis, intervenind asupra unei structuri încă nediferenţiate, poate tarată genetic.

Genetica. Toate tipurile cunoscute de transmisie genetică au fost raportate în miopatia centronucleară (Radu şi col. 1977). Există însă diferenţe nete de evoluţie şi prognostic în funcţie de tipul genetic: cazurile x-recesive au întodeauna o evoluţie malignă, în timp ce restul sînt staţionare, constituind mai mult un handicap decît o boală.

CENTRAL CORE DISEASE

Shy şi Magee (1956) descriu sub numele de ,,miopatie congenitală neprogresivă'' o afecţiune caracterizată printr-o particulară alterare morfologică a fibrei musculare, constînd în abolirea reactivităţii pentru toţi markerii mitocondriali în zona centrală a fibrelor T_1; electronooptic în aceeaşi zonă centrală se observă absenţa mitocondriilor şi dezorganizarea materialului miofibrilar.

S-a pretins pentru această afecţiune o transmisie dominant iregulară.

Studiile succesive au adus amendamente substanțiale descrierii princeps :

(1) Anomalia structurală poate fi prezentă și periferic (Radu și col., 1977) și poate fi multiplă („multi core", Engel și col., 1971) ;

(2) Dezorganizarea miofibrilară centrală nu este strict specifică fibrelor T_1, ea fiind semnalată și în fibrele T_2 (Dubowitz și Roy, 1970 ; Radu și col., 1977) ; adesea, din cauza diferențierii precare a mozaicului muscular, tipizarea histoenzimatică este imposibilă ;

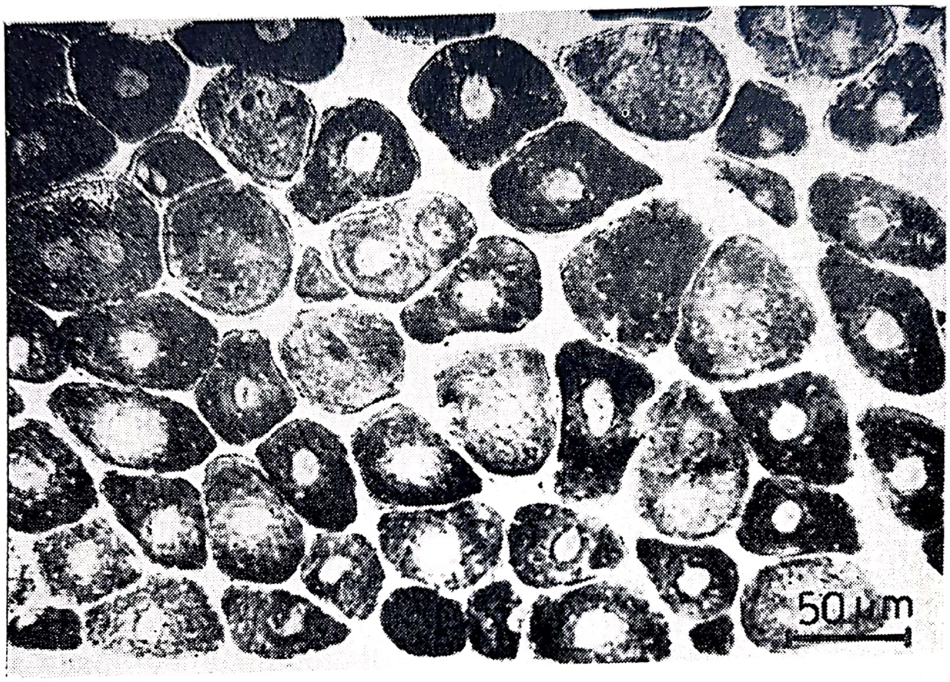


Fig. 52 — Central core disease (NADHTR).

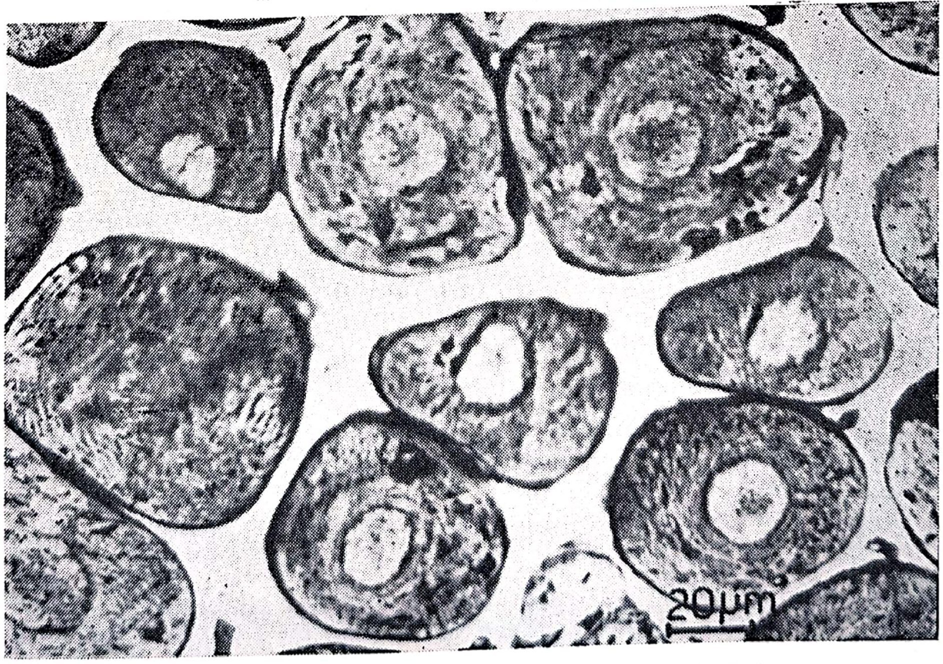


Fig. 53 — Central core disease (Rinehart-Abul'Haj).

(3) Tipul lezional nu este univoc ; s-a putut demonstra iconografic un ciclu constituit din trei etape succesive : core ,,inversat'', ,,structurat'' și ,,destructurat'' (Radu și col., 1977). Între ariile de depopulare mitocondriale și cele de dezorganizare miofibrilară există un decalaj. Faptul că central core nu poate fi depistat constant prin areactivitatea ATP-azei miofibrilare denotă că dezorganizarea structurilor contractile nu ajunge obligatoriu pînă la a compromite activitatea enzimatică a miozinei.

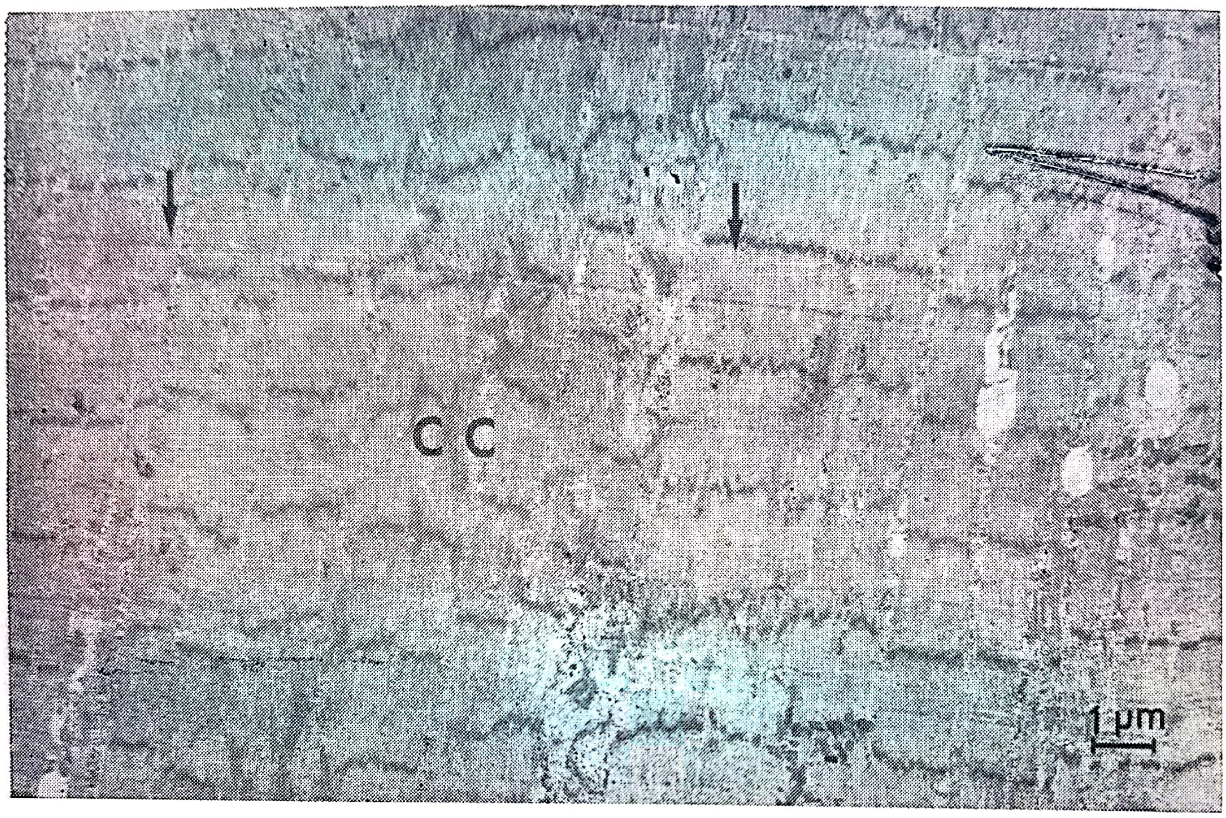


Fig. 54 — Core structurat (între limitele indicate de săgeți).

Mitocondriile periferice sînt normal structurate și normofuncționale (Bethlem și col., 1966).

(4) Fibrele intrafuzale sînt respectate (Engel și col., 1961).

Analogia tipului lezional definitoriu pentru central core (în special în forma destructurată) cu fibrele target (core targetoid, Engel și Brooke, 1966), asocierea sa cu structuri nemalinice (Afifi și col., 1965 ; Karpati și col., 1971 ; Kulakowski și col., 1973), ca și realizarea experimentală a leziunilor similare prin denervare (Dubowitz, 1965 ; Griffith și col., 1973) sau tenotomie (Shafiq și col., 1969), îl recomandă mai mult ca o reacție particulară, decît ca o afecțiune autonomă. Karpati și col. (1971) și Takahashi și col. (1973) raportează prezența la același caz de leziuni nemalinice, de tip central core și gumeroși nuclei centrali, ceea ce argumentează o anumită comunitate patogenică.

Factorul genetic are o semnificație facultativă, condiționînd tipul de reacție morfologică particulară la factori de mediu, dintre care cel mai incriminabil este denervarea. Se poate presupune că zona centrală a fibrei este prima care suferă din punct de vedere trofic, datorită distanțării sale de zona de joncțiune mioneurală.

Intervenţia denervării este apreciată a avea loc într-un moment mai tardiv decît în miopatia miotubulară, oricum după migrarea periferică a nucleilor. Este stabilită existenţa unor gradiente centro-periferice în cursul biogenezei elementelor contractile şi a mitocondriilor, gradiente care par compromise în central core disease ; într-o formulare analitică, inspirată de date morfometrice, Radu şi col. (1977), stabilesc două ecuaţii diferite, logaritmică şi respectiv exponenţială, pentru ritmurile de creştere a central core şi a zonei periferice.

BIBLIOGRAFIE

(1) Adachi, M., Torri, J., Schneck, L., Breit, P. D., Volk, P. W. — *J. Path.*, 66 : 9 (1972)
(2) Afifi, A. K., Smith, J. W., Zellweger, H. — *Neurology (Minneap.)*, 15 : 371—381 (1965)
(3) Afifi, A. K., Ibrahim, M. Z. M., Bergman, R. A., Abuhaydar, N., Mire, J., Bahuth, N., Kaylani, F., — *J. neurol. Sci.*, 15 : 271—290 (1972)
(4) Angelini, C., Lücke, S., Cantarutti, F. — *Neurology (Minneap.)*, 25 : 633—647 (1976)
(5) Balint, B., Szendröi, M. — *Morph. ès Ig. Orv. Szemle*, 1 : 11—18 (1971)
(6) Bank, J. W., Di Mauro, S., Bonilla, E., Capuzzi, D. M., Rowland, L. P. — *New Engl. J. Med.* 292 : 443—449 (1975)
(7) Barth, P. G., Van Wijngaarden, G. K., Bethlem, J. — *Neurology (Minneap.)*, 25 : 531—536 (1975)
(8) Bethlem, J., Van Gool, J., Hülsmann, W. C., Meijer, A. E. F. H. — *Brain*, 89 : 569—588 (1966)
(9) Bethlem, J., Meijer, A. E. F. H., Schellens, J. P. M., Vroom, J. — *J. Europ. Neurol.* 1 : 325—333 (1968)
(10) Bethelm, J., Van Wijngaarden, G. K., Meijer, A. E. F. H., Hülsmann C., — *Neurology (Minneap.)*, 19 : 705—710 (1969)
(11) Blass, J. P., Kark, R. A. P., Engel, W. K. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 25 : 449—460 (1971)
(12) Brody, A. J. — *New Engl. J. Med.*, 281 : 187 (1969)
(13) Brooke, M. H., Neville, H. F. — *Neurology (Minneap.)*, 22 : 829—840 (1972)
(14) Cancilla, P. A., Kalynaraman, K., Verity, M. A., Munsat, T., Pearson, C. M. — *Neurology (Minneap.)*, 21 : 579—585 (1971)
(15) Carpenter, S., Karpati, G., Wolfe, L. — *Neurology (Minneap.)*, 20 : 889—903 (1970)
(16) Chou, S. M., *Acta Neuropath. (Berl.)*, 12 : 68—89 (1969)
(17) D'Agostino, A. N., Ziter, F. A., Rallison, M. L., Bray, P. F. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 18 : 388—401 (1968)
(18) Dahl, S. D., Klutzow, F. W. — *J. neurol. Sci.*, 23 : 371—385 (1974)
(19) Danks, D. M., Campbell, P. E., Walker-Smith, J., Stevens, B. J., Gilespie, J. M., Blomfield, J., Turner, B. — *Lancet*, 1 : 1100—1102 (1972)
(20) Di Mauro, S., Schotland, D. L., Bonilla, E., Lee, C. P., Di Mauro, P. M. M., Scarpa, A. — *Arch. Biochim, Biophys.*, 26 : 506—518 (1970)
(21) Di Mauro, S., Di Mauro, P. M. M. — *Science*, 182 : 929—931 (1973)
(22) Di Mauro, S., Bonilla, E., Lee, C. P., Schotland, D. L., Scarpa, A., Conn, H. jr., Chance, B. — *J. neurol. Sci.*, 27 : 217—232 (1976)
(23) Dubowitz, V. — *Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 28 : 516—524 (1965)
(24) Dubowitz, V., Roy, S. — *Brain*, 93 : 133—146 (1970)
(25) Dubowitz, V. — In : The striated muscle, pp. 473—484 (C. M. Pearson, F. K. Mostofi, Eds). Williams & Wilkins Company, Baltimore (1973)
(26) Engel, A. G., Gomez, M. R. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 26 : 601—619 (1967)
(27) Engel, A. G., Gomez, M. R., Groover, R. V. — *Mayo Clin. Proc.*, 46 : 666—681 (1971)
(28) Engel, A. G., Angelini, C., — *Science*, 173 : 899—901 (1973)
(29) Engel, W. K., Foster, J. B., Hughes, B. P., Huxley, H. E., Mahler, R. — *Brain*, 84 : 167—185 (1961)
(30) Engel, W. K., Brooke, M. H., Nelson, G. P. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 138 : 160—185 (1966)
(31) French, J. H., Sherrard, E. S., Lubell, H., Brotz, M., Moore, L. C., — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 26 : 229—244 (1972)
(32) Fulthorpe, J. J., Gardner-Medwin, D., Hudgson, P., Walton, J. J. — *Neurology (Minneap.)*, 19 : 735—748 (1969)

(77) SPIRO, J. A., KENNEDY, C. — *Arch. Neurol.* (*Chic.*), 13 : 155—159 (1965)
(78) SPIRO, J. A., SHY, G. M., GONATAS, N. K., — *Arch. Neurol.* (*Chic.*), 14 : 1—14 (1966)
(79) SPIRO, A. J., BEILIN, R. L., — *Arch. Neurol.* (*Chic.*), 20 : 271—275 (1969)
(80) SPIRO, J. A., PRINEAS, J. W,. MOORE, C. L., — *Arch. Neurol.* (*Chic.*), 22 : 259—269 (1970)
(81) SRETER, F. A., ASTRON, K. E., ROMANUL, F. C. A., YOUNG, R. R., ROYDEN JONES, H. jr.— *J. neurol. Sci.*, 27 : 99—116 (1976)
(82) SUGITA, H., MASAKI, T., EBASHI, S., PEARSON, O. M. — In : Basic research in myology pp. 298—302 (B. Kakulas, Ed.), Excerpta Medica-American Elsevier, Amsterdam, New York (1973)
(83) TAKAHASHI, K., OCHIAI, Y., TAGUCHI, K., KITAHARA, T., ARIMA M. — *Clin. Neurol.* (*Tokyo*), 13 : 35—44 (1973)
(84) VAN DYKE, D. H., GRIGGS, R. C., MARKESBE, R. Y. W., DI MAURO, S.—*Neurology* (*Minneap.*), 25 : 154—159 (1975)
(85) VAN WIJNGAARDEN, G. K., FLEURY, P., BETHLEM, J., MEIJER, A. E. F. H.—*Neurology* (*Minneap.*), 19 : 901—908 (1969)
(86) VITAL, C., VALLAT, J. M., MARTIN, F., LE BLANC, M., BERGOUIGUAN, M. — *Rev. Neurol.* 123 : 117—130 (1970).

GLICOGENOZELE MUSCULARE

Glicogenozele sînt afecţiuni dismetabolice ereditare, caracterizate prin acumularea intracelulară de glicogen normal sau patologic structurat, ca efect al activităţilor subnormale sau nule ale uneia sau mai multor enzime glicolitice. Metabolismul glicogenului muscular este perturbat în maniere şi grade diferite, în funcţie de expresivitatea defectului genetic, întotdeauna tributar unei gene (mutante) autosomal recesive şi de mecanismele compensatorii oferite de alte linii metabolice. Este important de reţinut faptul că degradarea glicogenului în ţesutul muscular se realizează atît pe calea Embden-Meyerhof, cît şi printr-o hidroliză la nivel lizozomal.

GLICOGENOZA TIP II POMPE (defectul 1 — 4 glucozidazei E.C.3.2.1.20)

Biochimia musculară. Concentraţia glicogenului atinge cele mai înalte valori cunoscute în patologia musculară (pînă la 12 g) (Hers, 1963). Răspunsul hiperglicemic la adrenalină, ca şi creşterea lactacidemiei după exerciţiul ischemic, sînt normale.

Activitatea enzimelor liniei Embden-Meyerhof este normală, în schimb, maltaza acidă nu este detectabilă nici prin metodele axate pe studiul hidrolizei glicogenului (Hudgson şi col., 1968), nici prin cele care urmăresc cinetica reacţiei de încorporare a uridin-^{14}C-maltazei (Engel, 1970). Nu este vorba de o inactivare a enzimei lizozomale, deoarece toate procedeele de activare a unei activităţi latente au rămas ineficiente. Engel (1970) admite că activităţile reziduale minime reprezintă fie un împrumut din interstiţiu, fie activitatea mult inhibată la pH acid a maltazei neutre, dar în nici un caz nu constituie efectul unei expresivităţi incomplete.

Structura glicogenului este normală, dar incidental s-au observat molecule cu catene laterale mai scurte (Smith şi col., 1967), probabil datorită defectului asociat al enzimei de debridare.

Morfopatologia musculară. Este dominată de miopatia vacuolară, definită de vacuole de 2—3 μm cu contur policiclic, conţinînd numeroși glicogenozomi. Studiile de histoenzimologie electronică au condus la concluzia că vacuolele reprezintă fie lizozomi compromiși plurienzimatic, fie autofagozomi.

Caracteristice pentru forma adultului ar fi formațiunile „milipore", constituite din microtubuli anastomozați (Engel și Gomez, 1970).

Cercetările citochimice au demonstrat că maltaza lizozomală lipsește și în fibra miocardică, hepatocit și leucocit. Studiile izoenzimatice cantitative (Engel, 1970) au confirmat pluralitatea țesuturilor afectate de enzimopatie.

Patogeneza. Cardio-miopatia este expresia acumulării practic nelimitate de glicogen, consecutivă abolirii glicogenolizei autofage. Glicogenul acumulat intralizozomal nu este accesibil enzimelor sistemului glicolitic sarcoplasmic ; din contră, acumulările de glicogen citoplasmatic, care rezultă ca efect al enzimopatiilor afectînd ciclul Embden-Meyerhof, este metabolizat în mare parte sub acțiunea maltazei acide lizozomale. Tezaurizarea hepatică este limitată de eliminarea glicogenului prin sistemul biliar (Pfeifer, 1971).

Cazurile cu apariție tardivă sînt dificil de explicat. Ipoteza unui mozaic alelic normal/mutant nu satisface, deoarece se cunosc cazuri (Canal și col., 1972) la care activitatea enzimei era nulă.

Simptomatologia clinică: debutul se situează la vîrsta de 2—5 luni, fiind dominat de simptomele cardio-miopatiei ; cardiomegalie, tahicardie, dispnee, cianoză ; hepatomegalia este inconstantă iar hipotonia musculară moderată.

Engel (1970) și Engel și Gomez (1970) au semnalat cazuri la adulți.

GLICOGENOZA TIP III CORI-FORBES (defectul amilo-1,6-glucozidazei E.C.3.2.1.33)

Biochimia musculară. Acumularea de glicogen în țesuturi este moderată, dar structura sa moleculară este aberantă, datorită catenelor laterale scurte. Van Hoof și Hers (1967) au demonstrat absența amilo-1,6-glucozidazei în mușchi, ficat, leucocite și hematii. Defectul enzimatic este variabil exprimat de la un țesut la altul și din acest punct de vedere, Dreyfus (1973) distinge patru subtipuri ale glicogenozei tip III.

În sîngele periferic se constată ocazional hipoglicemie, cetonurie de post, subtoleranța la glucide de tip diabetic ; răspunsul hiperglicemic la adrenalină și glucagon este redus sau absent, iar efortul în condiții de ischemie nu modifică lactacidemia (Brunberg și col., 1971).

(2) *Morfopatologia musculară.* Încărcarea glicogenică este epatantă și poate determina dezorganizarea sarcomerului, în special la nivelul benzii I (Neunstein, 1969 ; Brunberg și col., 1971). Schotland și col. (1965) au descris anumite particularități topografice ale acumulării glicogenului, predominant intermiofibrilară în tipul III și subsarcolemică în tipul V McArdle.

(3) *Simptomatologia clinică.* Elementele cele mai comune la nivel fenotipic sînt hepatomegalia, susceptibilitate crescută la infecții și retardarea dezvoltării somatice. Evoluția este relativ benignă, hepatomegalia retrocedînd, deși efectul enzimatic este permanent și total (Van Creveld și Huijing, 1965 ; Bradley și col., 1970).

Simptomele musculare sînt variabile, de la hipotonie moderată, pînă la tabloul de miopatie cronică severă.

GLICOGENOZA TIP IV ANDERSON (defectul amilo-1,4 — 1,6 — transglucozidazei, E.C.2.4.1.18)

Cele două observații cunoscute (Anderson, 1956; Sidbury și col., 1962) se referă la o simptomatologie dominată de hipotonie și hepatomegalie, cu evoluție spre ciroză hepatică, în urma acumulării de glicogen anormal în toate țesuturile.

Torvik și col. (1974) raportează un tablou clinic caracterizat prin tremor și demență, al cărui cadru ultrastructural și citochimic pare foarte apropiat de glicogenoza tip IV, prin acumularea de material PAS pozitiv electronodens.

GLICOGENOZA TIP V McARDLE-SCHMID-PEARSON (defectul miofasforilazei E.C.2.4.1.1)

Sindromul clinic a fost descris de McArdle (1951), iar defectul enzimatic, constînd în absența miofosforilazei, a fost identificat de Schmid și Mahler (1959) și confirmat imediat de Pearson și col. (1961). Este prin excelență prototipul glicogenozei strict musculare.

(1) *Cadrul morfo-metabolic.* Absența miofosforilazei este fie absolută, fie relativă, valorile reziduale ale activității enzimatice fiind de ordinul 10^{-2} din cele normale (Fattah și col. 1970; Schimrigk și col., 1967).

Reactivitatea histochimică pentru miofosforilază lipsește în țesutul muscular striat, indiferent de tipul de fibră, dar persistă în musculatura arteriolară netedă (Engel și col., 1963).

Rowland și col. (1963) nu au putut identifica enzima nici imunochimic, iar Dreyfus și Alexandre (1971) argumentează posibilitatea unei anomalii structurale a apoenzimei. Feit și Brooke (1976) disting două tipuri de deficiență a miofosforilazei: absența enzimei și anomalia sa structurală, ambele demonstrate prin electroforeza pe gel de poliacrilamidă. Roelofs și col. (1972) au observat că fibrele musculare ale unui pacient cu boala McArdle manifestau o activitate miofosforilazică în cultură de țesut; este probabil că în aceste condiții, unele erori ale genei regulatoare, în special de ordin represor, nu mai apar manifeste. Bank și col. (1975) au prezentat probe imunologice asupra existenței unei forme inactive a enzimei în mușchiul acestor bolnavi.

Specificitatea leziunii enzimatice este dublată de specificitatea de organ al defectului, limitat strict la celula musculară.

Acumularea de glicogen este limitată de mecanismul compensator al glicogenolizei lizozomale, activitatea maltazei acide rămînînd totuși în limite normale (enzimă neinductivă). Glicogenul acumulat este normal structurat (Engel și col., 1963), fiind vizualizabil histochimic și electronoptic, în special subsarcolemic (Delwaide și col., 1967).

(2) *Simptomatologia clinică* este caracteristică și evidentă din prima copilărie. Simptomul esențial este crampa musculară dureroasă declanșată de eforturi mici, care afectează grupul muscular solicitat și dispare imediat în repaus. Continuarea efortului în ciuda durerii, determină dispariția acesteia („second wind"). Insistînd în activitatea fizică, crampa dureroasă se reinstalează, iar remisiunea are loc cu dificultate.

Un simptom caracteristic este imposibilitatea de extensie a degetelor după mişcări repetate de închidere a pumnului, fenomen care nu trebuie confundat cu miotonia paradoxă.

În condiţii de efort se observă şi tahicardie, dispnee şi senzaţie de epuizare; 30% din cazuri prezintă discrete amiotrofii proximale.

TESTE PARACLINICE DE DIAGNOSTIC

Probe funcţionale metabolice permit succesiv diagnosticul de glicogenoză, de localizare proximală a defectului enzimatic în catena reactivă Embden-Meyerhof şi de specificitate tisulară musculară.

(1) În condiţii de efort sau /şi ischemie lactacidemia variază nesemnificativ.

(2) Glicoliza anaerobă apare blocată *in vitro*, fenomen prompt corectat de adaosul de metaboliţi glicolitici rezultînd din reacţii distale miofosforilazei, sau de însăşi miofosforilaza (Schimrigk şi col., 1967).

(3) Reacţia hiperglicemică la glucagon şi adrenalină este normală Thomson şi col., 1963).

Electromiograma, în timpul contracturii indică un silenţiu electric, ceea ce pune în discuţie însuşi caracterul de crampă al contracturii (Rowland şi col., 1965; Gruener şi col., 1968).

PATOGENEZA

Simptomele esenţiale, crampa dureroasă şi fenomenul de ,,second wind'' nu dispun încă de explicaţii satisfăcătoare.

Carenţa de ATP induce un tip similar de contractură, dar valorile normale ale fosfaţilor macroergici din muşchiul acestor bolnavi, chiar în condiţii de contractură, resping o asemenea explicaţie (Rowland şi col., 1965). Gruener şi col. (1968), efectuînd cercetări pe preparate Natori, conclud asupra unui defect al mecanismului de reacumulare al Ca^{++} în reticulul sarcoplasmatic, incriminabil în geneza contracturii. Totuşi Lubran (1975) contestă ineficienţa factorului relaxant în muşchiul acestor bolnavi. S-a opinat la modul general (Turner şi Waterhouse, 1973), că, dacă în condiţii de regim moderat necesităţile energetice sînt acoperite de oxidaţie, în condiţii de ischemie se impune intervenţia glicolizei, ineficientă în boala McArdle.

Fenomenul ,,second wind'' este probabil efectul mobilizării acizilor graşi liberi, utilizaţi ca sursă energetică. Perfuzia cu acizi graşi, noradrenalină sau heparină, ultimele mobilizatoare ale lipidelor, a permis bolnavilor studiaţi de Pearson şi col. (1961) să depăşească ,,punctul mort''. Pearson şi col. (1972) au furnizat şi argumentele complementare: acidul nicotinic, frenator al procesului de mobilizare lipidică, agravează net simptomatologia.

FORME PARTICULARE DE GLICOGENOZĂ TIP V

Engel şi col. (1963) raportează o familie cu expresivitate tardivă şi incompletă: unul dintre cazuri prezenta o activitate fosforilazică suficientă pentru a satisface rezonabil glicogenoza, iar histoenzimatic muşchiul era normal; cel de-al doilea caz nu prezenta activitate miofosforilazică.

ANOMALII ÎN SISTEMUL DE ACTIVARE A MIOFOSFORILAZEI

Hers (1965) a descoperit defectul fosforilazei-b-chinazei E.C.2.7.1.38 confirmat ulterior de Hug și col. (1969) și studiat histochimic de Strugalska-Cynowska (1967).

Afinitatea pentru substratul specific, fosforilaza b, este redusă, chiar pentru o enzimă cu specificitate ambiguă.

Simptomatologia este discretă în raport cu cea din boala McArdle, iar transmisia este X-recesivă (Migeon și Huijing, 1974). Mușchiul nu conține fosforilază a, iar acțiunea adrenalinei este nulă.

Lyon și col. (1967) au identificat afecțiunea și la sușa mutantă de șoarece I/FnIn.

Cape (1969) explică absența activității histochimice pentru fosforilaza a la un caz cu vagi tulburări musculare, prin incapacitatea țesutului contractil de a reacționa la hormonul paratiroidian, activator al adenilciclazei (pseudohiperparatiroidism).

Absența proteinkinazei AMP-ciclic dependente, activatoare a fosforilazei-b-kinazei în fibra musculară și hepatocit, a fost identificată de Hug și col. (1970) și denumită glicogenoza tip X.

FENOCOPII ALE GLICOGENOZEI TIP V

Literatura a consemnat sporadic (Di Sant'Agnese și col., 1962; Slotwiner și col., 1969; Gutman și col., 1971) cazuri care mimau clinic pînă la perfecțiune glicogenoza tip V, fără ca studiile biochimice ale țesutului muscular să evidențieze anomalii enzimatice sau tezaurizări de glicogen.

Foarte probabil aceste observații privilegiate sînt consecința unor dereglări ale relațiilor intermetabolice. Slotwiner și col. (1969) observă, în cazul raportat, o activitate glicolitică intensă neinfluențată de exces de creatinfosfat și ATP. Sreter și col. (1972) conclud asupra obstacolării procesului de relaxare ca factor determinant al contracturii din cazul studiat.

GLICOGENOZA TIP VII Thomson (defectul fosfoglucomutazei E.C.2.7.5.1)

Thomson și col. (1963) au semnalat observația unică a unui bolnav cu simptomatologie foarte apropiată de cea a glicogenezei tip V, de care diferă doar prin caracterul indolor al contracturii.

Activitatea fosfoglucomutazei era mult subnormală. Nu este exclus ca și alte enzime glicolitice să funcționeze la un regim subnormal.

GLICOGENOZA TIP VIII TARUI (defectul fosfofructochinazei E.C.2.7.1.11)

Absența durerii în cursul probei de ischemie, constituie criteriul diferențial față de glicogenoza McArdle (Tarui și col., 1965; Layzer și col., 1967). Izoenzima musculară a 6-fosfofructochinazei lipsește complet, chiar și din extractul hepatic.

MIOPATIA METABOLICĂ EREDITARĂ MIOGLOBINURICĂ PRIN GLICOLIZA ANORMALĂ

Larson și col. (1964) au publicat 14 cazuri provenind din cinci familii, care din copilărie prezentau tahicardie, dispnee, hipotonie, fatigabilitate și mialgii, în urma unor eforturi minime. Un fenomen particular îl prezentau exacerbările paroxistice ale simptomatologiei, chiar fără o solicitare fizică notabilă ; în cadrul acestor episoade se instituiau pareze ale unor grupe musculare, care se prezentau indurate și dureroase, iar reflexele osteo-tendinoase erau abolite. Mioglobinuria acompania constant fenomenele critice paroxistice. În general recuperarea era integrală, dar unul dintre pacienți a decedat în cursul unei crize mioglobinurice.

În timpul crizei EMG releva o incidență crescută a polifazismului, dar existau și largi arii de silențiu electric.

Morfologia musculară: necroza este evidentă postcritic, dar miopatia reziduală rămîne un fapt de excepție, datorită eforturilor regenerative foarte eficace.

Biochimia musculară: fosforilarea oxidativă, ca și activitățile principalelor enzime glicolitice, erau normale. În condiții de efort minim se constată o creștere semnificativă a lactacidemiei, corelabilă cu diminuarea diferenței arterio-venoase a concentrației oxigenului.

Defectul metabolic ar consta într-o glicoliză hiperreactivă.

Slotwiner și col. (1969) suspectează, într-un caz cu o simptomatologie necaracteristică, un defect al sistemului de reglare al relațiilor între diversele ATP-aze celulare, determinat de o genă autosomal recesivă.

GENETICA

Aparatul enzimatic glicolitic este localizat pe un operon unic (Bongiovanni și col., 1965). Acest fapt explică pe de o parte posibilitatea existenței defectelor enzimatice multiple, pe de altă parte uniformitatea mendeliană a enzimopatiilor care, cu rare excepții, sînt vehiculate de manieră autosomal recesivă (Dawson și col., 1968).

Hers (1964) atrage atenția asupra caracterului inductiv al enzimelor glicolitice, care impune atenție și prudență în etichetarea defectelor multiple ca entități genetice autonome. Materialul faptic disponibil pînă în prezent desfide o sistematizare a enzimopatiilor complexe, exceptînd asocierea aproape constantă a defectelor amilo-1,6-glucozidazei și glucan-transferazei (Harris, 1975).

Satoyoshi și Kowa (1967) raportează o glicogenoză musculară consecutivă unui bloc total la nivelul fosfohexozoizomerazei asociat unuia parțial privind fosfofructochinaza.

Özand și col. (1967), Perkoff și col. (1962) și Steinitz și Reisner (1961) au raportat cazuri de miopatii severe prin absența amilo-1,6-glucozidazei, asociată cu un defect calitativ, cu moderată expresie cantitativă, a glucozo-6-fosfatazei hepatice.

Teoretic, defectul mai multor enzime colaborative la aceeași linie metabolică, presupune anomalia genei operatoare.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Faptele de ordin clinic, în primul rînd caracterul sistemic al simptomatologiei și prezența sa foarte precoce, adesea de la naștere, sînt sugestive pentru o afecțiune dismetabolică.

Identificarea defectului enzimatic este apanajul laboratorului.

În strategia diagnostică, primul moment constă în investigarea indirectă: variațiile lactacidemiei în condiții de efort ischemic, ale glicemiei după administrarea unor agenți glicogenolitici recunoscuți (glucagon, epinefrină) servesc indicii utile atît asupra nivelului blocului metabolic, cît și a organelor drept interesate.

Identificarea exactă a enzimopatiei este însă posibilă numai pe materia biopsic și de aceea abordarea directă a țesutului muscular se impune în toate cazurile. Unele tehnici histochimice permit identificarea defectului metabolic în leucocitele circulante; practicarea splenocontracției cu adrenalină are dublul avantaj de a îmbogăți sensibil sîngele circulant cu elemente limfocitare și totodată de a activa întregul ansamblu glicogenolitic.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Crampa dureroasă în condiții ischemice trebuie diferențiată de claudicație, lucru perfect realizabil.

Contractura, mai ales cînd este indoloră, simulează doar la prima vedere miotonia paradoxă; EMG este de o reală utilitate, deoarece contractura din glicogenoze corespunde întotdeauna unui silențiu electric.

Hepatomegalia impune numeroase diagnostice diferențiale, pe care testele biochimice periferice, biopsia musculară și cea hepatică sînt în măsură să le clarifice.

Cardiopatia, deși domină uneori tabloul clinic și are o impresionantă replică radiologică, este întotdeauna replica procesului similar din musculatura striată, care poate fi direct abordată.

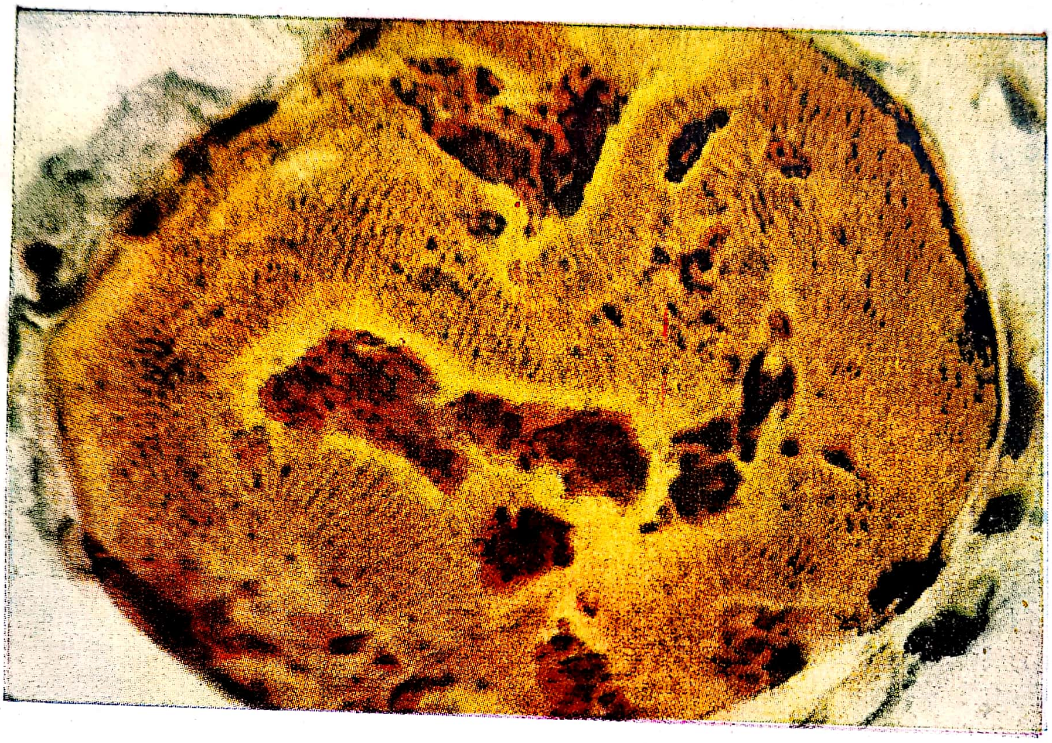
Un grup de afecțiuni care se impun întotdeauna în diagnosticul diferențial al glicogenozelor sînt miopatiile mitocondriale, în special anomaliile metabolismului carnitinei. Investigatorul trebuie să aibă întotdeauna în vedere, în studiul biochimic al biopsiei unei persoane a cărei simptomatologie este dominată de crampe dureroase, necesitatea estimări concentrației carnitinei și acilcarnitinei.

Enumerarea a numeroase alte circumstanțe care pot mima o glicogenoză este inutilă pentru cei avizați, care vor investiga direct țesutul muscular; cei neavizați vor încerca în mod iluzoziu să realizeze un diagnostic diferențial numai în virtutea unor criterii semeiologice. Pe cît de personale sînt, sub aspect biochimic, afecțiunile dismetabolice, pe atît de impersonale se prezintă la nivel fenotipic.

EVOLUȚIE-PROGNOSTIC

Tipul de enzimopatie este decisiv în determinarea evoluției: blocurile enzimatice din sistemul glicolitic Embden-Meyerhof sînt incomparabil mai bine tolerate decît enzimopatiile lizozomale; un defect enzimatic proximal are repercusiuni mai grave decît unul distal; tezaurizarea unui glicogen normal este preferabilă acumulării unui polizaharid aberant structurat. Poziția cheie a unor enzime, în special caracterul absolut ireversibil al reacției controlate de fosfoglucomutază, sugerează că absența completă a acestei enzime ar fi letală. În fine, defectele plurienzimatice sînt mai grave decît enzimopatia unică.

Glicogenoza V, cea mai frecventă și mai selectivă enzimopatie pur musculară, este, în cele mai multe cazuri, mai mult un handicap decît o boală.



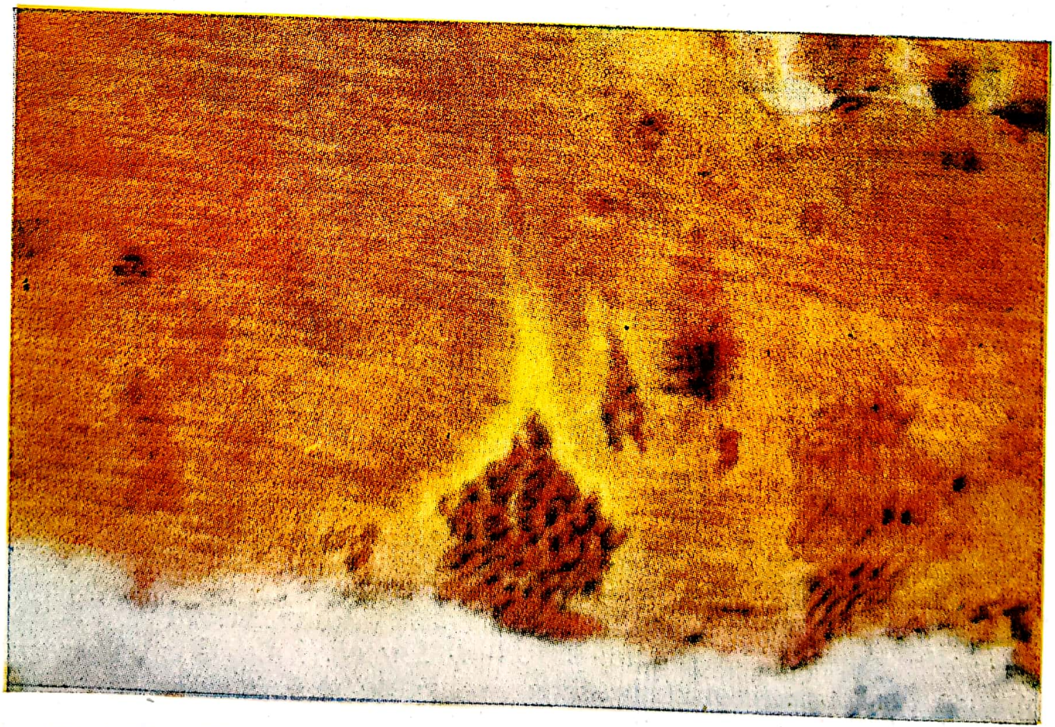


Fig. 55 și 56 — Miopatie cu acumulare de glicozamino-sialoglicani (Allochrom Lillie).

TRATAMENT

Terapia substitutivă nu este încă posibilă. Raționalizarea regimului de efort în limitele disponibilităților oxidative fără a suprasolicita glicoliza și glicogenoliza anaerobă, este o soluție cu valoare teoretică.

În glicogenozele tip I, III și VI s-au raportat rezultate clinice și anatomice încurajatoare după shunt porto-cav (Starzl și col., 1973).

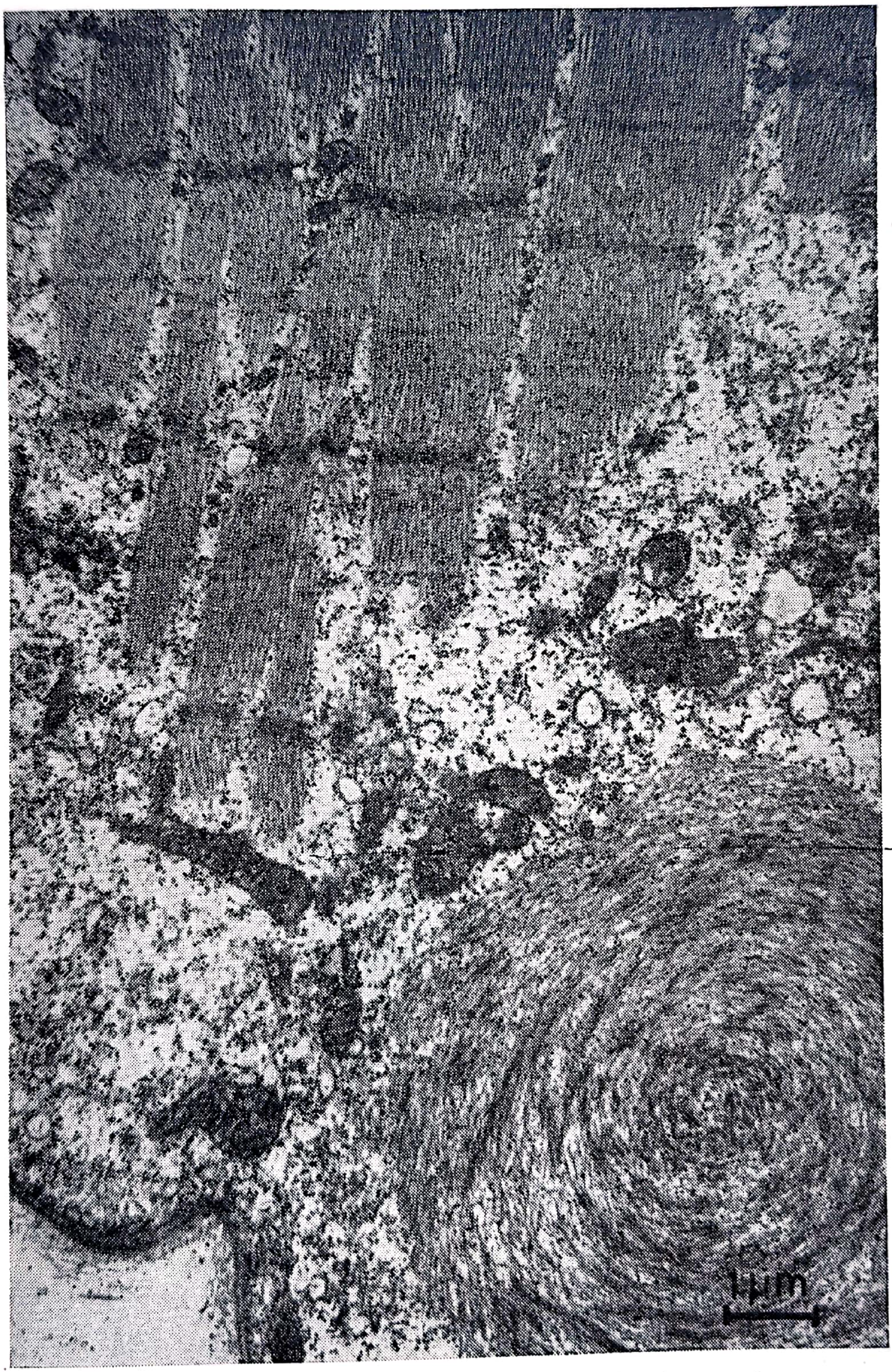


Fig. 57 — Miopatie cu acumulare de glicozamino-sialo-glicani : dezorganizare miofibrilară „în vîrtej", cu tendință de formare a unui corp citoplasmatic.

MIOPATIA CU ACUMULARE DE GLICOZAMINO(SIALO)GLICANI

Această afecţiune dismetabolică musculară (şi poate cardiacă), a fost individualizată recent (Karpati şi col., 1969 ; Radu şi col., 1974).

Studiile biochimice în cele două familii cunoscute au permis identificarea unui polimucozaharid neutru acumulat în sarcomer, fie sub formă ,,stafilococică'', fie suprapus striaţiilor transversale. Materialul este PAS pozitiv, fără metacromazie forţată, iar pozitivitatea sa nu este modificată de digestia proteolitică, sau de extracţiile cu detergenţi ; faţă de ruthenium red manifestă o reactivitate modestă.

Substanţa de depozit este precipitabilă cu cetilpiridinium, cantitatea sa depăşind de 6—8 ori pe cea din muşchiul normal.

Radu şi col. (1974) au demonstrat că încorporarea precursorului ^{14}C—D-glucozamina este de patru ori mai activă la bolnav faţă de cazurile de control, deşi N-acetilneuraminic-aldolaza şi neuraminidaza nu prezentau modificări semnificative. Autorii incriminează un defect al sistemului represor care controlează sinteza poliglicanilor în muşchi.

BIBLIOGRAFIE

(1) Andersen, D. H. — *Lab. Invest.*, 5 : 11—19 (1956)
(2) Bank, J. W., Di Mauro, S., Bonilla, E., Capuzzi, D. M., Rowland, L. P. — *New. Engl. J. Med.*, 292 : 443—449 (1975)
(3) Bongiovanni, A. M., Auerbach, V. H., Di George, A. M. — *Amer. J. Med. Sci.*, 249 : 718 (1965)
(4) Bradley, W. G., Price, D. L., Watanabe, C. K. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 33 : 687—693 (1970)
(5) Brunberg, J. A., Mc Cormick, W. F., Schochet, S. S. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 25 : 171—178 (1971)
(6) Canal, N., Frattola, L., Pellegrini, G. — *J. Neurol.*, 201 : 98—108 (1972)
(7) Cape, C. A. — *Neurology (Minneap.)*, 19 : 167—172 (1979)
(8) Dawson, D. M., Spong, F. L., Harrington, J. F. — *Ann. Intern. Med.*, 69 : 229—235 (1968)
(9) Delwiade, P. J., Reznik, M., Memaires, R., Lilievre, P., Bonnet, F. — *Rev. Neurol.*, 116 : 119—140 (1967)
(10) Di Sant'Agnese, P. A., Andersen, D. H., Metcalf, K. M. — *J. Pediat.*, 61 : 438—442 (1962)
(11) Dreyfus, J. C., Alexandre, Y. — *Biochem. Biophys. Comm.*, 44 : 1364—1370 (1971)
(12) Dreyfus, J. C. — *Ann. Anat. Pathol.*, 18 : 169—194 (1973)
(13) Engel, A. G. — In : Muscle disease pp. 236 — 245 (J. N. Walton, N. Canal, G. Scarlato, Eds.) Excerpta Medica, Amsterdam (1970)
(14) Engel, A. G., Gomez, M. R. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 33 : 801—804 (1970)
(15) Engel, W. K., Eyerman, E. L., Williams, H. E. — *New. Engl. J. Med.*, 268 : 135—137 (1963)
(16) Fattah, J. M., Rubulis, A. Faloun, W. — *Amer. J. Med.*, 48 : 693—699 (1970)
(17) Feit, H., Brooke, M. H. — *Neurology (Minneap.)*, 26 : 963—967 (1976)
(18) Gruener, R., Mc Ardle, B., Ryan, B. E., Weller, R. O. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 30 : 268—283 (1968)
19) Gutman, E., Agem, G., Deckerbaum, R., Israel J. — *Med. Sci.*, 7 : 1212—1219 (1971)
(20) Harris, H. — The principles of human biochemical genetics, North-Holland/American Elsevier, Amsterdam, New York (1975)
(21) Hers, H. G. — *Biochem. J.*, 86 : 11—16 (1963)
(22) Hers, H.G. — *Ann. Biol. Clin.*, 2 : 49—57 (1964)
(23) Hudgson, P., Bradley, W. G., Jenkinson, M. — *J. neurol. Sci.*, 16 : 343—360 (1972)
(24) Hug, G., Schubert, W. K., Chuck, G. — *J. Clin. Invest.*, 48 : 704—713 (1969)
(25) Hug, G., Schubert, W. K., Chuck, G. — *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 40 : 982—988 (1970)
(26) Karpati, G., Carpenter, S., Wolfe, L. S., Sherwin, A. — *Neurology (Minneap.)*, 19 : 553—564 (1969)

(27) Larson, L. E., Linderholm, H., Müller, R., Ringqvist, T., Sörnäs, R. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 27 : 361—380 (1964)

(28) Layzer, R. B., Rowland, L. P., Ranney, H. M. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 17 : 512—523 (1967)

(29) Lubran, M. M. — *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 5 : 115—122 (1975)

(30) Lyon, S. B.Jr., Porter, J., Robertson, M. — *Science*, 155 : 1550—1551 (1967)

(31) Mc Ardle, B. — *Clin. Sci.*, 10 : 13—33 (1951)

(32) Migeon, B. R., Huijing, F. — *Amer. J. Hum. Genet.*, 26 : 360—368 (1974)

(33) Neunstein, H. B. — *Arch. Path.*, 88 : 130—136 (1969)

(34) Őzand, P., Tokatli, M., Amiri, S. — *J. Ped.*, 71 : 225—231 (1967)

(35) Pearson, C. M., Rimer, D. G., Mommaerts, W. F. H. M. — *Amer. J. Med.*, 30 : 502—517 (1961)

(36) Pearson, C. M., Kalyanaraman, K. — In : The metabolic basis of inherited disease pp. 1180 — 1203 (J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden and P. B. Frederickson Eds.) Third Ed. Mc Graw-Hill-Co. New York (1972)

(37) Perkoft, G. T., Parker, V. J., Hahn, R. — *J. Clin. Invest.*, 41 : 1099 — 1101 (1962)

(38) Pfeifer, U. — *Verh. Dsch. Ges. Path.*, 55 : 411—414 (1971)

(39) Radu, H., Ionescu, V., Radu, A., Paler, V., Roşu, A. M., Marian, A. — *Europ. Neurol.*, 11 : 108—127 (1974)

(40) Roelofs, R. I., Engel, W. K., Chauvin, P. B. — *Science*, 177 : 795—797 (1972)

(41) Rowland, L. P., Fahn, S., Schotland, D. L. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 9 : 325—342 (1963)

(42) Rowland, L. P., Araki, S., Carmel, P. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 13 : 541—544 (1965)

(43) Satoyoski, E., Kowa, N. — *Trans. Amer. Neurol. Ass.*, 30 : 46—48 (1965)

(44) Schimrigk, K., Mertens, H. G., Ricker, K., Führ, S., Eyer, P., Tette, D. — *Klin. Wschr.*, 45 : 1—17 (1967)

(45) Schmid, R., Mahler, R. J. — *Clin. Invest.*, 30 : 2044—2058 (1959)

(46) Schotland, D. L., Spiro, D., Rowland, L. P., Carmel, P.—*J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 24 : 629—644 (1965)

(47) Sidbury, J. B., Mason, J., Nurns, W. B., Ruebner, B. H. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 111 : 157—170 (1962)

(48) Slotwiner, P., Song, S. K., Maker, H. S. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 20 : 486—598 (1969)

(49) Smith, J., Zellweger, H., Afifi, A. K. — *Neurology (Minneap.)*, 17 : 537—549 (1967)

(50) Sreter, F. H. , Bauman, M. L., Gergely, J., Luca, N. — *Neurology (Minneap.)*, 22 : 1172—1175 (1972)

(51) Starzl, T. E., Putnam, C. W., Porter, K. A. Halgrimson, C. G., Corman, J., Brown, B. J., Gotlin, R.W., Rodgerson, D. O., Greene, H. L.—*Ann. Surg.*, 1973—178/4 : 525—539

(52) Steinitz, K., Reisner, S. H. — *Israel Med. J.*, 20 : 261—269 (1961)

(53) Strugalska-Cynowska, M. — *Folia Histochem. Cytochem*, 5 : 151—159 (1967)

(54) Tarui, S., Okuno, G., Okura, Y., Tanaka, T., Suda, M., Nishikawa, M. — *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 19 : 517—523 (1965)

(55) Thomson, W. S. H., Mc Laurin, J. C., Prineas, J. W. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 26 : 60—68 (1963)

(56) Torvik, A., Dietrichson, P., Svaar, H., Hudgson, P. — *J. neurol. Sci.*, 21 : 181—190 (1974)

(57) Turner, C. E., Waterhouse, C. — *Amer. J. Med. Sci.*, 265 : 109—115 (1973)

(58) Van Creveld, S., Huijing, F. — *Amer. J. Med.*, 38 : 554—561 (1965)

(59) Van Hoof, F., Hers, H. G. — *Europ. J. Biochem.*, 2 : 265—274 (1967).

PATOLOGIA PLĂCII NEUROMUSCULARE

Indiferent de mecanism, blocarea funcţionalităţii plăcii neuromusculare se traduce invariabil prin oboseală nemotivată, denumită generic miastenie. Condiţionarea pluralistă a blocului sinaptic a impus o viziune taxonomică nouă, premeditată în vederea sublinierii diferenţelor între mecanismele patogenice a căror rezultantă univocă este miastenia (Radu, 1972). În acest context se disting următoarele trei categorii :

(1) Miastenia boală, care grupează cazurile cărora nu li se poate conferi o anumită etichetă etiologică.

(2) Miastenia simptom, definind circumstanțe precizate etiopatogenic, în care factorul cauzal al blocului sinaptic este identificat.

(3) Sindromul miasteniform, simptomatic identic precedentelor, de care diferă însă esențial sub raport EMG și farmacologic, fiind, aproape fără excepție, un epifenomen tributar bolii canceroase.

Paralel cu progresul tehnicilor de investigație, are loc o translație a cazurilor din prima categorie spre celelalte două.

FIZIOPATOLOGIA BLOCULUI SINAPTIC

Analizînd secvența fenomenelor care asigură transmisia impulsului depolarizant de la nivelul terminației axonice, pînă la receptorul colinergic postsinaptic, posibilitățile teoretice de interferare a procesului de transmisie și topografia blocurilor sînt deja precizabile.

(1) *Blocul presinaptic* presupune perturbări ale proceselor de sinteză, cuantificare și eliberare a acetilcolinei (ACH).

a) Defectul de sinteză și/sau cuantificare.

Desmedt (1966) consideră că sinteza inadecvată sau cuantificarea nefiziologică a ACH restrînge critic limitele de securitate funcțională ale plăcii neuromusculare. Realitatea defectului presinaptic este evocată de următoarele observații :

— depresia de scurtă durată, interpretată ca expresie a stocului de urgență restrîns ;

— potențarea posttetanică, explicabilă prin inducția sintezei de mediator ;

— epuizarea posttetanică tardivă, corespondentă epuizării *pool*-ului mediatorului, al cărui ritm de sinteză ar putea fi insuficient de susținut ;

— hemicolina, inhibitor competitiv al sintezei ACH, realizează un bloc sinaptic analog în multe privințe celui miastenic ; totuși, identitatea între cele două blocuri este limitată, hemicolina perturbînd în primul rînd cuantificarea, care nu pare afectată în miastenie, unde dimensiunile cuantelor de mediator nu sînt modificate.

Studiile de microelectrofiziologie (Elmqvist și col., 1964) au precizat că frecvența MEPP este normală, dar amplitudinea lor redusă, ceea ce denotă un conținut cuantic subnormal. Variația ciclică a amplitudinii potențialului evocat, ca și faptul că în perioada de stimulare postactivare se înregistrează un efect potențator al Ca^{++}, au fost interpretate ca expresii ale unui defect intermitent de eliberare al ACH.

b) Defectul de eliberare al mediatorului, este cert demonstrat în sindromul Eaton-Lambert. Argumentele sînt multiple și convergente (Elmqvist și Lambert, 1968) : reducerea semnificativă a numărului de MEPP, intensa potențare postactivare și efectul favorabil al guanidinelor, substanțe prin excelență ACH-eliberatoare (Merykangas și Johns, 1968).

(2) *Blocul postsinaptic*. Ipotetic se pot incrimina două mecanisme responsabile de un bloc postsinaptic : desensibilizarea receptorului colinergic la mediator și reducerea densității receptorilor pe unitatea de suprafață.

Localizarea postsinaptică a blocului miastenic a fost sugerată de analogiile sale cu blocul de curarizare parțială (Katz și Miledi, 1965) : reducerea amplitudinii EPP, caracterul său competitiv, antagonizat de ACH și anticolinesterazice. Curarizarea este o desensibilizare a receptorului, iar blocul miastenic este considerabil agravat de curara.

În favoarea defectului postsinaptic pledează și permanența anomaliilor bioelectrice *in vitro* (Spector și col., 1975).

Frecvența normală, cu amplitudine scăzută a MEPP indică de obicei un defect postsinaptic (Katz, 1962), dar răspunsul la decametoniu și carbacol fiind normal, ca și sensibilitatea normală la aplicarea iontoforetică a ACH, contravin ipotezei blocului postsinaptic.

Studiile cu ^{125}I — bungarotoxină au verificat alternativa reducerii densității centrilor colinergici activi (Fambrough și col., 1973) : numărul de receptori pe joncțiune scade de la 4. 10^7 la 0,4. 10^7, pentru a reveni în fazele de remisiune la 3,5. 10^7. Blocajul selectiv al receptorilor colinergici cu bungarotoxină a permis lui Takamori și Iwanaga (1976), realizarea unui model experimental de miastenie. Un model experimental, clinic și imunologic, dar nu și electrofiziologic, fidel miasteniei umane, a fost obținut prin imunizarea animalelor de experiență la proteina receptoare extrasă din organele electrice ale Electrophorus electricus (Patrick și Lindstrom, 1973).

Atît ipoteza defectului presinaptic, cît și teoria blocului postsinaptic, dispun de argumente valide și probabil antagonismul lor este doar aparent. Faptul că recunoscuta hipersensibilitate a miastenicilor la curara (de 10—100 ori mai sensibili decît indivizii normali) este compatibilă atît cu un defect de sinteză sau eliberare presinaptică a mediatorului, cît și cu reducerea populației de centri colinergici activi, înseamnă un prim pas spre reconcilierea celor două ipoteze.

CONCOMITENȚE IMUNOLOGICE ÎN MIASTENIE

Existența unor anomalii de ordin imunitar în miastenie este certă; incert rămîne însă rolul lor în geneza defectului sinaptic : administrarea de doze masive de hormon timic (Goldstein și Hofmann, 1971).

MORFOPATOLOGIA MUSCULARĂ

Leziunile musculare sînt necaracteristice și discrete. Russell (1953) a sistematizat leziunile microscopice, definind trei tipuri :

(1) Necroza de coagulare, cu modificări eozinofilice și fagocitoză.

(2) Limforagia.

(3) Leziuni focale, caracterizate de eozinofilie segmentară, fără pierderea striațiilor transversale și fără reacție celulară interstițială.

Studiul inervației terminale a permis lui Coërs și Woolf (1959) identificarea a două tipuri patologice de plăci neuro-musculare :

(1) **Tipul distrofic,** caracterizat prin proliferarea arborizației terminale, care extinde sensibil zona de contact cu sarcolema, modificare probabil reactivă, deoarece coexistă cu limforagiile.

(2) **Tipul displazic,** mult simplificat, a cărui semnificație este încă obscură.

Studiul ultrastructural al plăcii neuromusculare cu metode morfometrice (Engel și Santa, 1973; Freeman și col., 1976) au pus în evidență diminuarea suprafeței versantului neural și a gradului de complexitate a aparatului subneural; fiind independente de durata bolii și de schema terapeutică, aceste modificări nu pot fi considerate secundare acțiunii anticolinesterazicelor.

Strauss și col. (1966) rezumă o serie de date statistice edificatoare: 10% din miastenici prezintă un timom, iar timectomia este utilă în 70%

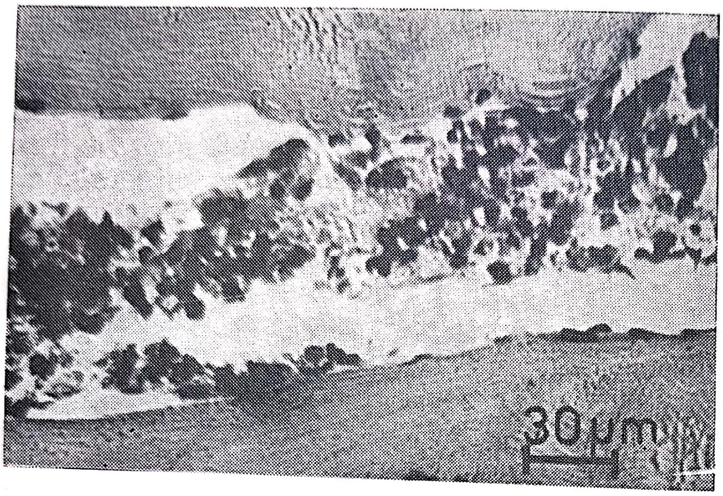


Fig. 58 — Leziune tip Russell 1.

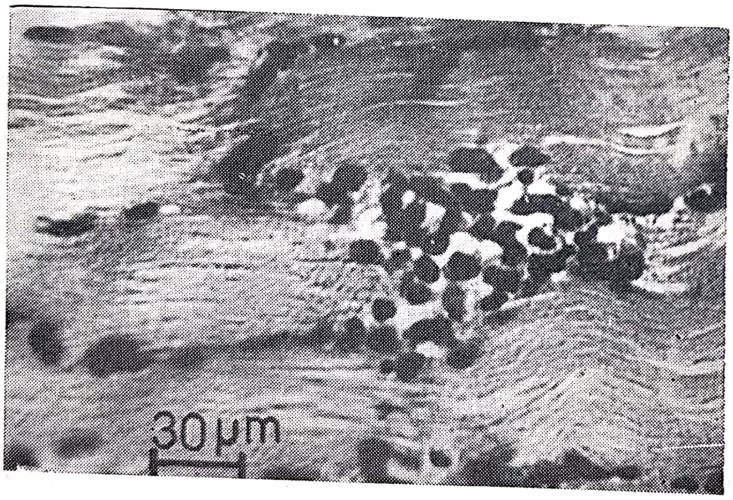


Fig. 59 — Leziune tip Russell 2.

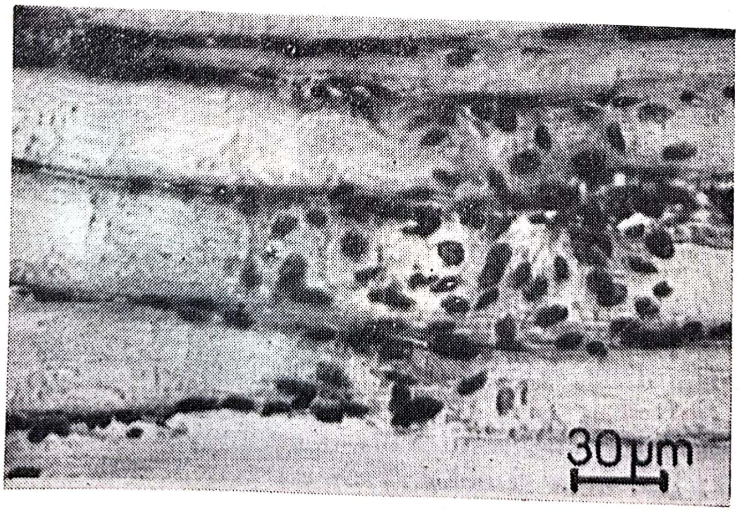


Fig. 60 — Leziune tip Russell 3.

din aceste cazuri ; anticorpii antimușchi sînt demonstrabili la 30% din cazuri, virtual la toți miastenicii cu timom și chiar la 25% dintre bolnavii cu tumori timice fără fenomene miastenice. Totuși, acești anticorpi nu se fixează specific la nivelul plăcii neuro-musculare, ci pe întreaga suprafață a sarcolemei, concentrîndu-se la nivelul benzii I în zona de joncțiune cu reticulul sarcoplasmatic (Mendell și col., 1973).

Studiile de histocompatibilitate în miastenie au arătat apartenența predominantă a acestor bolnavi la tipurile antigenice HL—A_1 și HL—A_8, considerate corelabile cu o reactivitate imunitară tisulară intensă ; totuși, corelația între aceste componente imuno-tisulare și miastenie este limitată (Dick și col., 1974).

Evident, relațiile timus-miastenie reprezintă elementul cel mai semnificativ în ansamblul patogenic al afecțiunii. Studiul acestor relații a permis formularea ipotezei timitei autoimune (Rowland și col., 1973). Produsul de secreție al timusului, timina, ar exercita un efect inhibitor asupra transmisiei sinaptice și în exces, ar determina și o miopatie. Pe de altă parte, o reacție hiperimună dirijată contra țesutului timic, ar determina o timită autoimună al cărui rezultat este secreția excesivă de timină. Într-un cuvînt, miastenia este o timotoxicoză (Goldstein și Mackay, 1969).

Ipoteza este argumentată de realizarea modelelor experimentale ale miasteniei, atît prin imunizare cu antigen timic, cît și prin durata bolii și de schema terapeutică, aceste modificări nu pot fi considerate secundare acțiunii anticolinesterazicelor.

Modificarea histoenzimatică cea mai constantă este atrofia T_2 (Brooke și Engel, 1969).

În musculatura extra-oculară, Sakimoto și Cheng-Minoda (1970) descriu lezarea selectivă a plăcilor motorii din fibrele tip ,,fibrillen Struktur", în care fantele sinaptice primare sînt dilatate pînă la aspecte microchistice, iar numărul de plisații subneurale depășește 20.

MORFOPATOLOGIA TIMUSULUI

În absența timomului glanda prezintă o involuție fiziologică din punct de vedere macroscopic, dar numărul de limfocite și plasmocite, concentrate în numeroși centri germinativi, depășește evident limitele normale (Goldstein, 1967). Fără a fi specifică miasteniei, hiperplazia centrilor germinativi este definitorie, prin frecvență și intensitate, pentru timusul miastenicilor. Limfocitele prezente în acest timus hiperplazic au interesanta particularitate de transformare *in vitro*, sub acțiunea fitohemaglutininei, în celule blastice, cu intensă activitate mitotică (Knight și col., 1968).

Relațiile dintre centii germinativi și corpusculii Hassall sînt dereglate, capacitatea acestora din urmă de a frena fenomenele proliferative fiind limitată (Kouvalainen și Wallgren, 1967).

Tendința de transformare limfocitară este confirmată și de o altă anomalie, constînd în apariția unor venule postcapilare, de tipul celor observate în nodulii limfatici, dar absente în timusul normal (Sőderstrőm și col., 1970).

Ansamblul acestor modificări proliferative definesc timita incriminată în inducerea și menținerea defectului sinaptic.

Tumorile timice asociate miasteniei sînt în exclusivitate limfoepitelioame (Castelman, 1966). Tumorile cu celule fusiforme, care constituie un

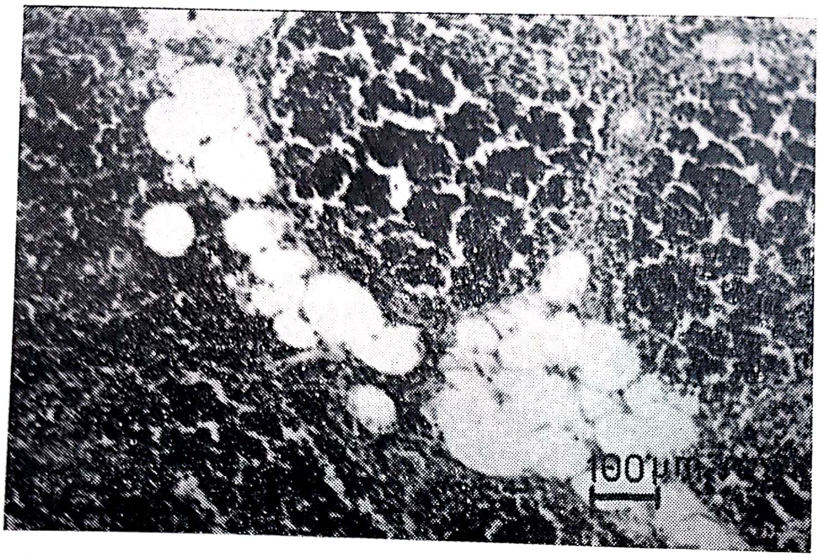


Fig. 61 — Timus restant hiperfuncţional: centrii germinativi foarte evidenţi, în detrimentul corpusculilor Hassal (Van Gieson).

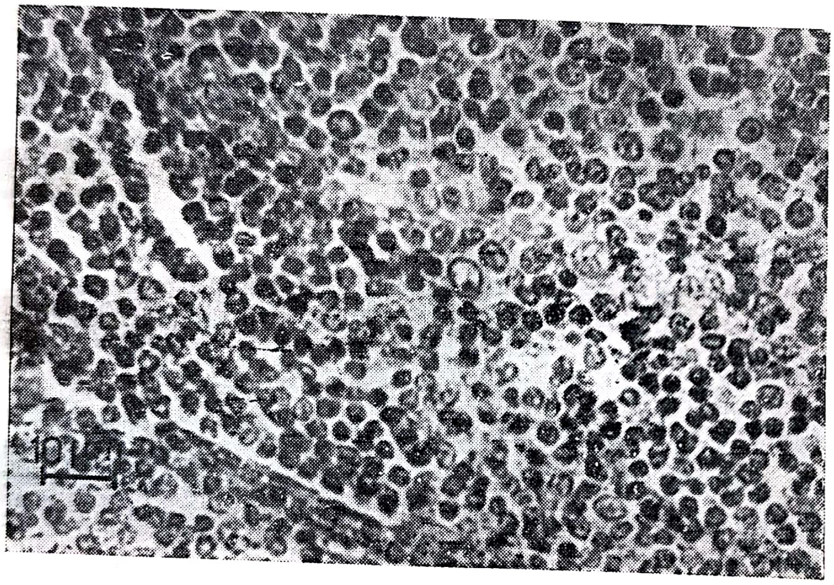


Fig. 62 — Timus restant hiperfuncţional: detaliu al centrului germinativ; se observă cîteva celule mioide şi predominanţa absolută a limfocitelor (May-Grünwald-Giemsa).

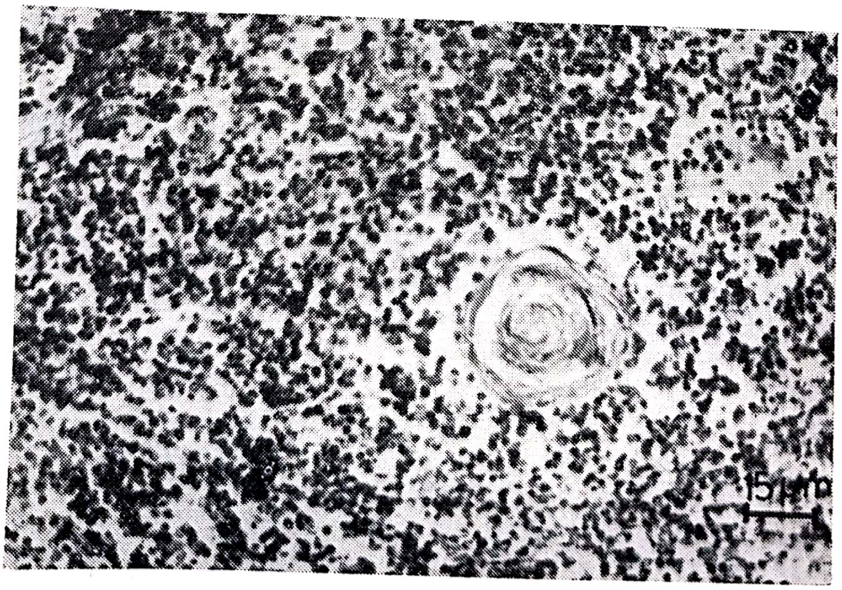


Fig. 63 — Timus restant hiperfuncţional: corpuscul Hassall parţial degenerat în centrul germinativ.

sfert din tumorile timusului, nu sînt niciodată asociate miasteniei (Cambier, 1966).

Nu există criterii histologice sigure de diferenţiere între timomul benign şi malign. Riscul empiric al unui miastenic de a muri de o tumoare timică este de 1% şi creşte la 5% cînd tumoarea este cunoscută.

SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ

Fatigabilitatea musculară rezumă semeiologia clinică a afecţiunii. Oboseala este nemotivată de efort, este reversibilă parţial în condiţii de repaus şi dispare prompt sub efectul medicaţiei anticolinesterazice. Impotenţa funcţională este variabilă, de la simpla senzaţie de astenie, obiectivabilă doar ergografic, pînă la pseudo-paralizie. Fenomenele sînt mai atenuate dimineaţa şi se agravează progresiv în decursul zilei.

Repartiţia topografică a fatigabilităţii este destul de caracteristică, grupele musculare cele mai precoce şi sever afectate fiind cele cu inervaţie bulbară şi cervicală.

Este caracteristică afectarea musculaturii oculare extrinseci, manifestată prin ptoza palpebrală, variabilă şi asimetrică (80% din cazuri), care determină bolnavul să menţină capul înclinat spre spate, într-o atitudine ,,orgolioasă'', încercînd prin acţiunea frontalului să compenseze ptoza. Garcin şi col. (1965) descriu ,,semnul paradoxal'' constînd în ptoză la ochiul sănătos la ocluzia mecanică a celui cu ptoză miastenică.

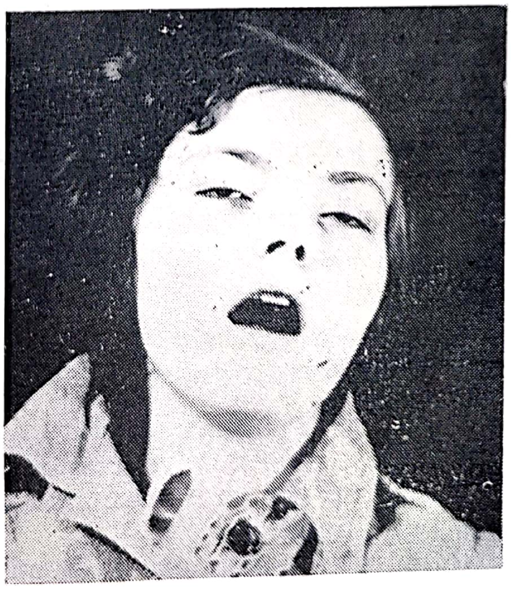


Fig. 64 — Criza miastenică.

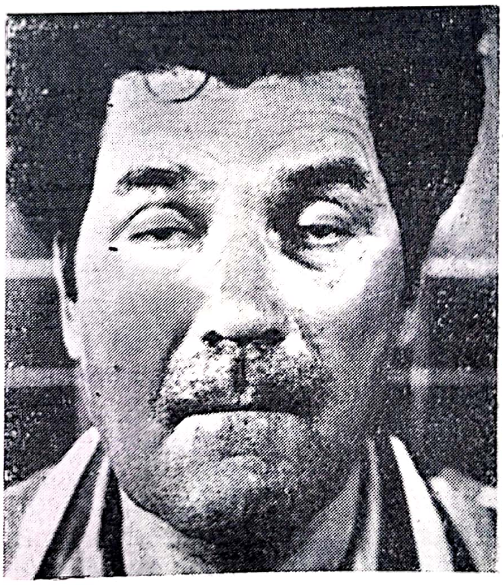


Fig. 65 — Miastenie forma oculară.

Paraliziile oculare sînt foarte variate, mişcările de lateralitate fiind mai limitate decît cele de verticalitate. Diplopia apare la lectură sau la efortul de fixare. Oftalmoplegia completă este apanajul formelor grave şi instalată prima, cedează ultima la terapia anticolinesterazică, necesitînd doze mari, toxice pentru sinapsele musculaturii respiratorii.

Faciesul este hipoton şi straniu disociat: somnolent prin căderea mandibulei, crispat datorită contracţiei frontalilor.

Oboseala orbicularilor pleoapelor nu lipsește niciodată. Dificultățile de masticație, de deglutiție (refluarea nazală a lichidelor și chiar pneumonii de aspirație) și disfonia sînt constante.

Menținerea capului este posibilă uneori numai pentru perioade scurte, după care prin epuizarea extensorilor el devine balant.

Musculatura centurilor este afectată în 30% din cazuri: pacienții nu se pot pieptăna, bărbieri și chiar alimenta; urcarea scărilor este greoaie, iar derobările cauzează frecvente căderi.

Aspectul pseudomiopatic nu este exclus.

Interesarea musculaturii respiratorii este un factor de gravitate și de prognostic vital. Insuficiența ventilatorie extrapulmonară (accese de sufocare, dispnee, cianoză și anxietatea care le agravează) facilitează infecțiile cărora lipsa de vigoare a tusei le conferă mare periculozitate. Capacitatea vitală a acestor bolnavi este întotdeauna redusă.

Musculatura distală este discret interesată: diminuarea forței de prehensiune și modificarea scrisului au fost doar sporadic semnalate.

Miocardul este incomparabil mai puțin afectat: se citează modificări ale undei T și a intervalului ST și cu totul sporadic fenomene sincopale (Cambier, 1968).

Musculatura intrinsecă a globului ocular nu pare afectată, dar s-a semnalat o epuizare a contracției pupilare la stimulări farmacologice repetate, cu midriază unilaterală, sensibilă la prostigmină; s-a descris de asemenea diminuarea acuității auditive, datorită interesării musculaturii sistemului de transmitere din urechea medie (Viets și Schwab, 1960).

Amiotrofiile, interesînd predominant mușchii oculari și cei ai centurilor, conturează sindromul miopatic-miastenic.

Reflexele osteo-tendinoase sînt întotdeauna prezente, chiar dacă sînt epuizabile.

Tulburările psihice se caracterizează printr-o labilitate emoțională deosebită, care influențează negativ starea generală a bolnavului (Meyer, 1966).

FORME PARTICULARE DE MIASTENIE

(1) *Miastenia tranzitorie a nou-născutului* apare la copiii mamelor miastenice în proporție de 10—15%, este tranzitorie și spontan reversibilă în primele 12 săptămîni. Namba și col. (1970) raportează cazuri în care nașterea copilului miastenic a precedat cu ani debutul bolii la mamă.

Nou-născutul este hipoton, are mari dificultăți respiratorii și de supt, spectaculos corectate de prostigmină. Timectomia prealabilă a mamei nu împiedică apariția sindromului la nou-născut.

Blocul sinaptic este probabil consecutiv transportului transplacentar de anticorpi antimușchi, deși nu există nici o corelație între cadrul imunologic al mamei, al nou-născutul~~ui-și~~ prezența simptomelor.

(2) *Miastenia congenitală*. Afecțiunea este extrem de rară (șansele de apariție sînt de 10^{-8}), uneori sporadică, alteori familială, probabil autosomal recesivă cu penetranță incompletă și expresivitate atenuată (Herrmann, 1971). Este demn de semnalat faptul că în aceleași familii incidența altor afecțiuni de incontestabil determinism imunitar, este crescută (Namba și Grob, 1971).

SINDROMUL MIASTENIC (MIASTENIA SIMPTOMATICĂ)

Simptomatologia de tip miastenic, parțial atipică în special prin reactivitatea mediocră la anticolinesterazice, a fost semnalată în circumstanțe foarte variate.

(1) **Colagenozele** pot evoca în mod pasager în decursul evoluției, miastenia. S-au descris (Klein și Lennartz, 1966; Burke și col., 1969) unele sintropii de tipul polimiozită-miocardită-timom-miastenie sau timom-miastenie-eritroblastopenie și celule Haargraves (Zoupanos și col., 1970), foarte sugestive pentru existența unui factor patogenic comun de ordin imunitar.

(2) **Mușchiul denervat** poate mima din punct de vedere bioelectric miastenia, în momentele de declin ale hiperexcitabilității la mediatorul colinergic (Lhermitte și col., 1969).

(3) **Hipertiroidismul** este frecvent asociat cu o simptomatologie de tip miastenic, prevalența miasteniei printre hipertiroidieni fiind de 30 de ori mai mare decît în populația generală, iar fondul hipertiroidian fiind decelabil prin metode paraclinice, la un sfert din bolnavii cu miastenie (Recordier și col., 1966; Ramsay, 1974).

Zaimis și col. (1965) exclud o acțiune directă a hormonilor tiroidieni asupra funcționalității plăcii neuro-musculare, efectul lor exercitîndu-se asupra mecanismului contractil, prin acțiunea decuplantă asupra fosforilării oxidative.

TESTE EMG DE DIAGNOSTIC A DEFECTULUI SINAPTIC

Examenul de stimulo-detecție reprezintă metoda de elecție în diagnosticul blocului miastenic. Stimulii supramaximali cu frecvențe cuprinse între 3—30 c/s, determină o depresie progresivă a potențialului evocat muscular, astfel încît P_5 diminuează cu 10—70% față de amplitudinea P_1 (Desmedt, 1973). Metoda de testare bifazică (double-step), proba de ischemie sau curarizarea locală, facilitează evidențierea depresiei miastenice.

Bergmans și col. (1973) precizează următoarea secvență a variațiilor de amplitudine ale potențialelor evocate musculare:

(1) Depresie imediată (faza D_1).

(2) Facilitarea tranzitorie:

(3) Depresia tardivă, progresivă, exponențială, ulterior stabilizată la o valoare definită, care se menține indefinit (faza D_2).

Înregistrarea simultană a EMG și mecanogramei permite și studiul fenomenului de potențare în trepte (staircase), a cărui absență a fost considerată de Slomic și col. (1968) ca o caracteristică a mușchiului miastenic, fiind prezentă în peste 95% din cazuri.

În formele oculare testul cu tensilon, apreciat tonografic și electronistagmografic, este de mare utilitate (Campbell și col., 1970).

Curarizarea regională permite după opinia lui Horowitz și col. (1976) diagnosticul unor disfuncții sinaptice minore.

Studiul microelectrofiziologic cu electrozi intracelulari inaugurat de Dahlbäck și col. (1961) a furnizat date esențiale asupra mecanismelor intime ale blocului sinaptic, dar nu a intrat în practica curentă din cauza dificultăților de ordin tehnic.

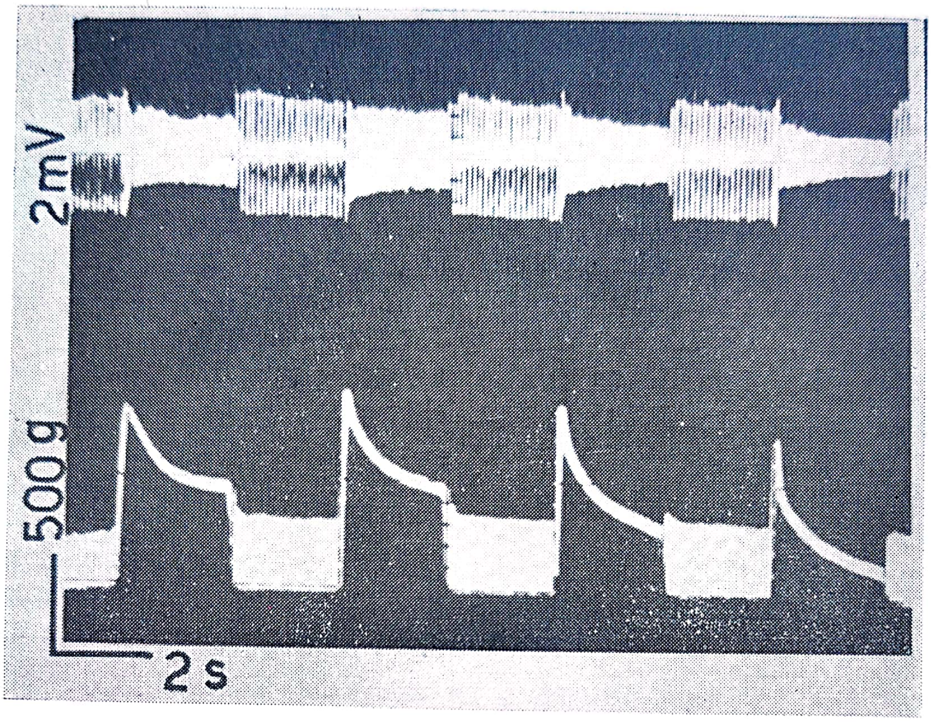


Fig. 66 — Înregistrare simultană EMG și mecanogramă : depresie miastenică la 30 c/s, care se instalează progresiv, paralel cu respectarea stimulării repetitive la frecvențe înalte.

EVOLUȚIA NATURALĂ ȘI PROGNOSTICUL MIASTENIEI

Simptomatologia miastenică evoluează capricios în puseuri de agravare sau ameliorare, adeseori inexplicabile. Constelația endocrină pare să aibă un rol important, avînd în vedere că debutul afecțiunii coincide adesea cu pubertatea sau cu menopauza, că frecvent simptomatologia se agravează în perioada de ovulație și că hipertiroidismul este frecvent o condiție adjuvantă în determinismul simptomatologiei sindromului miastenic. Sarcina influențează negativ simptomele în primele trei luni, dar ulterior ameliorarea poate fi atît de evidentă, încît dispensează bolnava de medicația anticolinesterazică ; recăderea se produce însă imediat *post partum*.

Remisiunile spontane sînt o realitate și apar mai frecvent în primii trei ani de evoluție, durînd luni sau chiar ani.

Miastenia apare deci ca o maladie ciclică, cu o dublă periodicitate : restrînsă (ciclul diurn) și extinsă (cicluri de remisiuni și agravări).

Prognosticul miasteniei este foarte variabil. Majoritatea bolnavilor se pierd în primii cinci ani de evoluție ; după 10 ani, chiar în condițiile unui sindrom miopatic-miastenic, numai în mod excepțional miastenia constituie o cauză de deces. Simpson (1966) consideră primii șapte ani ca perioada activă a bolii.

Progresele terapeutice și de asistență cardio-respiratorie au redus sensibil mortalitatea, dar în mod nedorit accidentele iatrogene înregistrează o creștere a incidenței lor.

SINDROMUL MIASTENIFORM EATON-LAMBERT

Lambert, Eaton și Rocke (1956) au identificat un sindrom miasteniform, definit în primul rînd prin particularitățile sale bioelectrice și farmacodinamice.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Sindromul Eaton-Lambert este de cele mai multe ori epifenomenul unui tumori pulmonare cu celule mici, dar se cunosc și observații în care structura histologică a neoplasmului era spino-celulară (Radu și Radu, 1970).

Relațiile dintre tumoarea pulmonară și blocul sinaptic sînt mediate probabil de un factor circulant de origine tumorală, deoarece ablația tumorii antrenează de obicei dispariția simptomatologiei (Wise și McDermont, 1962).

Blocul sinaptic este parțial corectat de epinefrină, metilxantine, Ca^{++}, activatori ai adenilciclazelor, efect potențat de α-blocanți și anihilat de β-blocanți (Takamori, 1972).

Schwartz și Stalberg (1974) raportează un defect sinaptic mixt, fenomenele miastenice intricîndu-se cu reacția tip Eaton-Lambert; observația a creat o anumită perplexitate.

Morfopatologia musculară este necaracteristică. Studiul plăcii neuro-musculare a relevat, la extremitatea distală, leziuni de demielinizare a axonilor (Fukuhara și col., 1972), iar în aparatul subneural, prezența unor mitocondrii de tip megaconial (Vogel, 1973).

Studiul morfometric al plăcii neuro-musculare (Engel și Santa, 1973) a pus în evidență modificări diametral opuse celor semnalate în miastenie: creșterea suprafeței versantului neural și a gradului de complexitate a aparatului subneural.

Simptomatologia clinică se distinge de miastenie numai prin hipo- sau areflexia osteotendinoasă, niciodată semnalată în miastenie.

EMG de stimulo-detecție la frecvențe joase (3—5 c/sec.) reproduce depresia miastenică, în timp ce frecvențele înalte induc potențarea progresivă a răspunsului evocat, pînă la +400% față de amplitudinea inițială. Elmqvist și Lambert (1968) au demonstrat direct defectul de eliberare al mediatorului, care poate fi compensat de guanidine (Merikangas și Johns, 1968). Foarte recent Cherington (1976) a obținut efecte similare cu diacetatul de germină, mult mai puțin toxic decît guanidinele.

Simptomatologia miasteniformă, prin excelentă rezistentă la anticolinesterazice, poate să preceadă cu luni sau ani apariția tumorii pulmonare la nivelul detectabil clinic și radiologic (Lambert și col., 1965).

ALTE TIPURI DE BLOC DE TRANSMISIE NEURO-MUSCULARĂ

(1) *Blocul botulinic* este identic celui din sindromul Eaton-Lambert (Cherington, 1974).

(2) *Blocul indus de antibiotice* este tot presinaptic, fiind caracterizat de reducerea conținutului cuantic al EPP. Antibioticele incriminate sînt în special kanamicina, streptomicina și neomicina (Corrado și col., 1959).

Wright și McQuillen (1972) semnalează reversibilitatea acestui bloc în urma administrării de Ca^{++}.

(3) *Sindromul miasteniform cu rezistență și toleranță excesivă la anticolinesterazice* a fost semnalat într-un număr restrîns de cazuri (Johns și McQuillen, 1966; Black și col., 1973). Acești bolnavi prezintă fenomene clinice miasteniforme, fără replică EMG și neinfluențate de anticolinesterazice, pentru care manifestă o toleranță deosebită (500—600 mg prostigmină/24 ore). Morfologia plăcii motorii este normală.

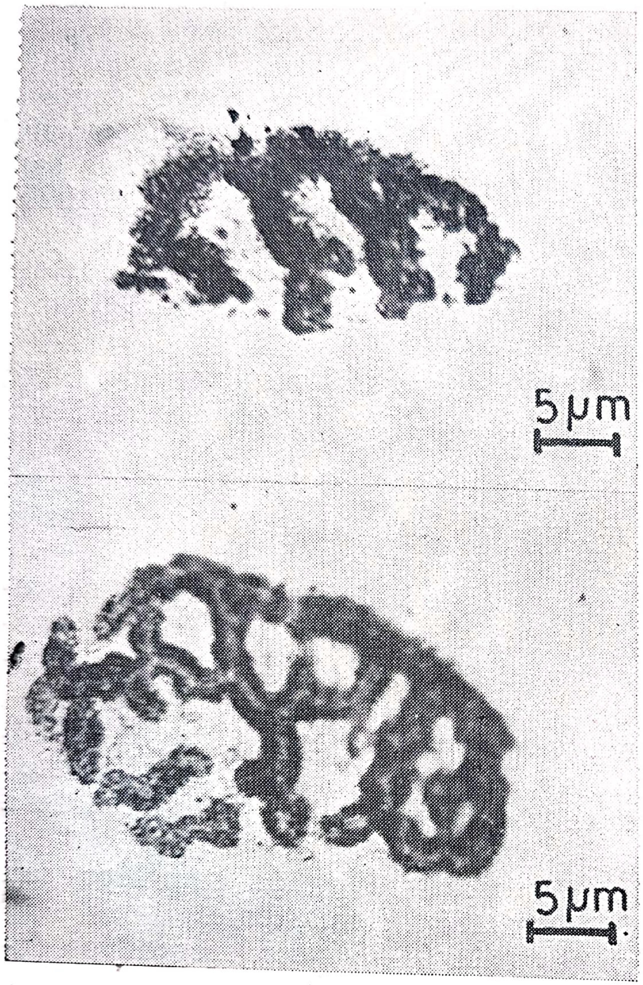


Fig. 67 — Sindrom Eaton-Lambert: placă neuromotorie displazică hipotrofică; pentru comparație, un aspect normal (metoda pentru AChE Koelle-Friedenwald).

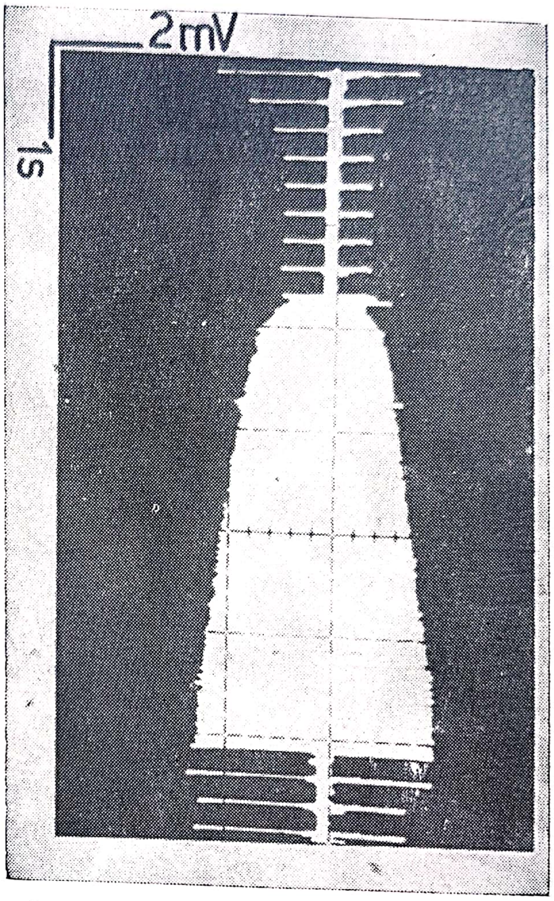


Fig. 68 — Sindrom Eaton-Lambert: depresia potențialului evocat la frecvențe joase de stimulare (3 c/s) și facilitare la frecvențe înalte (3 c/s).

DIAGNOSTICUL POZITIV AL DEFECTELOR SINAPTICE

Oboseala nemotivată, în special care devine vizibilă la mușchii cu permanentă solicitare antigravifică (ridicătorul pleoapei prin excelență), este un element sugestiv pentru un defect sinaptic.

EMG în context farmacodinamic (proba cu Tensilon, proba ischemică, curarizarea segmentară) și în paralel cu studiul electromecanografic, sînt obligatorii în formularea diagnosticului. Trebuie subliniat faptul că afectarea predominant proximală și sensibilitatea variată a plăcilor neuro-musculare la acțiunea anticolinesterazicelor, pot creea uneori (5% din cazuri) dificultăți diagnostice reale : dacă depresia progresivă a potențialului evocat muscular semnifică întotdeauna un bloc de transmisie, absența sa nu îl poate exclude, cel puțin la un prim examen ; se impun deci examene electrice și mecanografice repetate. Multe din rezultatele fals negative se datoresc faptului că în timp ce mecanograma traduce forța musculară in tot, electrodul acciform explorează defectul sinaptic in portio, abordînd o singură unitate motorie, care, fortuit, poate funcționa încă rezonabil. Se recomandă deci EMG integrată sau practicată și cu electrozi de suprafață.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

De la nevroza astenică pînă la boala Addison, orice tablou clinic dominat de fatigabilitate nemotivată, este un contracandidat al miasteniei la diagnosticul diferențial.

Disfuncțiile tiroidiene sînt frecvent intricate cu defectul sinaptic, pe care îl agravează. ,,Extracția" efectului hiperfuncției tiroidiene este indispensabilă compensării blocului sinaptic.

Unele polimiozite (sindromul Sjőgren) se asociază sau pot simula miastenia ; în general examenul clinic și EMG elimină orice confuzii (Kőrner și Regli, 1965).

Examenul de stimulo-detecție diferențiază și depresia miastenică de sindromul Eaton-Lambert.

O problemă foarte dificilă de diagnostic diferențial o reprezintă ptozele palpebrale asimetrice, uneori ,,în basculă", de etiologii foarte diverse, de cele mai multe ori sechelare. Numărul redus de unități motorii care compun ridicătorul pleoapei și permanenta sa solicitare antigravifică, explică de ce leziuni nucleare minime au efecte periferice evidente.

Numeroasele cauze care determină oftalmoplegii asimetrice cu diplopie (de la miopatia centronucleară pînă la leuconevraxite) trebuie să constituie alternative diagnostice.

Polineuropatiile motorii pot simula chiar EMG o depresie miastenică insensibilă însă la tensilon, iar viteza de conducere este constant redusă (Migliette, 1971).

Unele cazuri de SLA formă bulbară evocă într-un prim moment un sindrom miastenic (Lhermitte și col., 1969).

TRATAMENT

Terapia miasteniei, cel puțin în ceea ce privesc cazurile-problemă, este de competența unor centre specializate. Experiența a arătat că dispensarizarea miastenicilor în asemenea centre a redus, în decurs de 30 de ani, mortalitatea de la 90% la sub 10% (Field, 1971).

De la descoperirea lui Mary Walker (1934) și pînă în prezent, arsenalul terapeutic nu a mai fost revoluționat, dar concepțiile asupra terapiei blocurilor sinaptice au fost în mod repetat și substanțial remaniate.

Actualmente disponibilitățile farmacologice care au creat premizele controlului eficient al acestei afecțiuni, le creează și pe cele ale accidentelor iatrogene; numărul bolnavilor care se pierd în urma accidentelor de supradozaj tinde să depășească numărul victimelor bolii.

Terapia miasteniei este operațional foarte complexă, dar contează în esență pe trei elemente: medicamentele anticolinesterazice, terapia imunosupresivă și timectomia.

(1) MEDICAȚIA ANTICOLINESTERAZICĂ

Eficacitatea anticolinesterazicelor în terapia miasteniei constituie unul dintre exemplele cele mai frapante de optimă performanță pragmatică, inspirată de o ipoteză eronată: într-adevăr este sigur că blocul miastenic nu constituie rezultanta hiperactivității acetilcolinesterazice!

Anticolinesterazicele sînt în majoritate derivatele aceleiași structuri moleculare, capul de serie fiind prostigmina.

Sintezele ulterioare au vizat obținerea unor compuși mai manevrabili, cu o limită de securitate mai mare, cu acțiune prelungită și uniformă.

Mestinon (Piridostigmine bromide) este compusul preferat în terapia ambulatorie a miasteniei, atît de pacienți cît și de medici, pentru acțiunea sa suficient de susținută în timp pentru a asigura o odihnă nocturnă de șapte ore. Preparatele retard (Timespan) își prelungesc acțiunea chiar timp de 12 ore, dar din experiența noastră, indicația lor rămîne încă limitată la forma pur oculară sau la cazurile care necesită un dozaj foarte redus.

Mytelase (Ambenonium chloride) este acreditat cu o durată de acțiune superioară Mestinonului, dar efectele secundare sînt mai intense, limita de securitate a preparatului fiind cea mai redusă dintre toate anticolinesterazicele; în plus, efectele muscarinice minore, mascate de cele exercitate asupra sinapselor centrale, creează dificultăți de identificare în timp util a fenomenelor de supradozaj.

TABELUL VIII

Dozele echivalente pentru principalele medicamente anticolinesterazice (mg)

Produsul	Per oral	Injectabil
Miostin	15	1
Mestinon	60	—
Mytelase	5—6	—

TABELUL IX

Medicamente cu acțiune blocantă asupra plăcii neuro-motorii

Contraindicații absolute	Contraindicații relative	Admise în doze minime
Curarizante și alte miorelaxanți	Hipnotice (inclusiv barbiturice)	Diazepam
Chinina, chinidina	Hormonii tiroidieni	Imipramina
Opiaceele	Streptomicina	Clorpromazina
Eter, cloroform	Tetraciclinele	Meprobamat
Neomicina, Polimixina B	Anticoncepționalele	

Echothiophate (2-dietoxifosfonil-thioetil-trimetil-amonium) şi **Germine** diacetat (alcaloid veratrinic) au fost utilizate de Foldes şi col. (1966) şi respectiv Flacke şi col. (1966) în tratamentul cazurilor rezistente la drogurile anticolinesterazice derivate ale prostigminei, în special în formele bulbare stabile. Echothiophate este incompatibil cu Mytelase.

Prostigmina (Miostin) deşi a fost primul medicament activ introdus în terapia miasteniei, trebuie rezervat numai situaţiilor de urgenţă, cînd se impune administrarea injectabilă în vederea unui efect rapid de scurtă durată.

Alchilfosfaţii au fost definitiv abandonaţi din cauza blocului ireversibil de hiperpolarizare pe care îl produc.

Ubretid (BC—51) hexamethylen-bis (N-methylcarbamil-pyridineester bromide), este un dimer al neostigminei, imaginat pentru o terapie ambulatorie comodă, datorită acţiunii sale foarte prelungite; totuşi produsul a dezamăgit prin numeroasele efecte secundare, al căror risc nu este compensat de avantaje substanţiale.

CONDUITA ÎN TERAPEUTICA ANTICOLINESTERAZICĂ

Schema terapeutică se stabileşte în servicii specializate; atît dozajul cît şi ritmul de administrare şi fracţionarea dozei totale sînt foarte individuale, chiar la acelaşi caz fiind necesare modificări frecvente, în funcţie de variaţiile rezistenţei la anticolinesterazice, efortul fizic, factorii stressanţi, intercurenţe.

Tendinţele perfecţioniste trebuiesc evitate: se va ţine cont că sensibilitatea sinapselor diverselor grupe musculare la drog este diferită; încercările de a corecta cu orice preţ şi integral diplopia şi mai ales ptoza, impun doze foarte mari de anticolinesterazice, capabile să inducă un bloc de hiperpolarizare la nivelul sinapselor musculaturii respiratorii.

Eforturile trebuiesc concentrate pentru asigurarea unei ventilaţii rezonabile, capacitatea ventilatorie a acestor bolnavi fiind constant deficitară.

Un factor care trebuie să figureze în ecuaţia terapeuticii fiecărui caz este efectul cumulativ al preparatelor anticolinesterazice, motiv pentru care se vor evita asocierile medicamentoase.

Numeroase medicamente interferează într-un fel sau altul intensitatea sau durata acţiunii anticolinesterazicelor. În eventualitatea necesităţii administrării unor asemenea medicamente, efectele lor adverse la un miastenic se impun bine cunoscute şi corect anihilate.

INCIDENTELE ŞI ACCIDENTELE TERAPIEI ANTICOLINESTERAZICE

Criza miastenică apare în condiţiile de subdozaj absolut sau relativ, atunci cînd factori adiţionali suprasolicită funcţia sinaptică.

Diagnosticul diferenţial al crizei miastenice faţă de criza colinergică este relativ dificil din punct de vedere clinic, şi cu atît mai dificilă este sesizarea momentului în care are loc virajul spre supradozaj.

„Titrarea" funcţiei sinaptice se realizează prin testul electro-farmacodinamic cu tensilon.

Indicativ pentru nivelul impregnării cu anticolinesterazice este diametrul pupilar (tolerabil 2 mm la lumina obişnuită dintr-un salon de spital).

Compensarea crizei miastenice se realizează prin administrarea de Miostin injectabil sub control clinic, farmacologic şi EMG. Asocierea atropinei în doze de 0,5 mg combate fenomenele centrale şi de tip muscarinic ale anticolinesterazicelor, fără a suprima efectele nicotinice, ultimele extrem de informative pentru supradozaj; asocierea rutinieră a atropinei pentru combaterea fasciculaţiilor, constituie însă o gravă eroare, comparabilă cu cea a administrării opiaceelor într-un abdomen acut!

În condiţiile actuale de monitorizare, criza miastenică este controlabilă. Intubaţia este totdeauna preferabilă traheostomiei.

Imediat după compensare se reia terapia per os cu un dozaj corespunzător.

O problemă particulară o reprezintă apariţia rezistenţei la anticolinesterazice. Cauzalitatea unui asemenea fenomen se impune analizată cu toate mijloacele disponibile, pentru că, de obicei, exprimă intensificarea conflictului imunitar şi nu rareori dezvoltarea unei tumori timice. In extremis se poate recurge la curarizarea bolnavului, în condiţii de monitorizare cardio-respiratorie, pentru o perioadă de 24—48 de ore, după care se reinstituie terapia cu anticolinesterazice în funcţie de resensibilizarea sinaptică (Chirchill-Davidson şi Richardson, 1957).

Rezistenţa la anticolinesterazice este una dintre indicaţiile exprese ale terapiei imunosupresive.

Criza colinergică este cel mai redutabil accident al terapiei antimiastenice. Frecvenţa sa creşte paralel cu cea a acesibilităţii şi difuzării drogurilor în masa de bolnavi.

Eforturile periculoase de a compensa în mod absolut totalitatea grupelor musculare, asocierea unor medicamente fără eficacitate (efedrina, stricnina) cu disimulatoare ale semnelor de supradozaj (atropina), ignorarea fondului morbid al cazului, terapia cu antibiotice contraindicate, corticoterapia în condiţii de insecuritate sau ignorarea realităţii remisiunilor spontane, predispun terapeutul neavizat la supradozări periculoase.

Numeroase simptome şi în primul rînd oboseala, sînt comune crizei colinergice şi crizei miastenice; crampele musculare, mioza, dizartria, crampele abdominale, micţiunile imperioase, tenesmele şi bradicardia, dar în special fasciculaţiile, care apar în primul rînd la nivelul grupelor musculare neafectate, sînt simptome de alarmă.

Testul cu tensilon este de mare valoare, întrucît accentuează simptomatologia doar pentru 1—2 minute la doze de sub 1 mg.

Se impune sistarea de urgenţă a drogului anticolinesterazic, administrarea intravenoasă a atropinei, care combate fenomenele muscarinice. Medicamentele din grupul oximelor, 2-PAM (Piridin-2-aldoxima) şi P-2-S (Metalsulfonat), au dat rezultate contradictorii. Szobor (1970) le consideră dificil de mînuit şi în condiţiile asistenţei respiratorii cu presiune pozitivă, inutile. Tether (1967) recomandă Protopam (2-piridinaldoxin-metachloride) 50 mg intravenos la fiecare 30 de secunde pînă la ameliorarea situaţiei, supradozajul eventual fiind corectat cu tensilon.

TABELUL X

Diagnosticul diferențial al crizelor miastenică și colinergică

<table>
<tr><th></th><th>Criza miastenică</th><th>Criza colinergică</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Clinic</td><td colspan="2">Oboseală
Diplopie
Anxietate</td></tr>
<tr><td>*Midriază*
Dispnee</td><td>*Fasciculații*
Mioză (sub 2 mm)</td></tr>
<tr><td>Simptome de maximă gravitate</td><td>*Stare plegică* (musculatura bulbară, respiratorie)
Tahicardie</td><td>*Hipersalivație*
Stare confuzivă
Crampe abdominale
Micțiuni imperioase
Tenesme
Bradicardie
Comă</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Testul cu Tensilon</td><td>*Ameliorează*</td><td>*Agravează*</td></tr>
<tr><td colspan="2">pentru 1—2 minute</td></tr>
<tr><td>EMG</td><td>*Depresie miastenică* de la 3 c/s</td><td>Uneori *potențare post-tetanică*</td></tr>
<tr><td>Medicamente</td><td>Miostin (durată mică de acțiune)</td><td>Ubretid
Mytelase</td></tr>
<tr><td>Alți factori</td><td>Efort, stress, antibiotice</td><td>Supradozaj cu intenția de a corecta ptoza, diplopia. Atropina asociată rutinier.</td></tr>
</table>

Simptomele subliniate constituie criterii de diagnostic diferențial.

Terapia anticolinesterazică se va relua la doze inferioare cu o jumătate de tabletă dozei care a provocat criza și numai după ce două probe consecutive cu tensilon vor atesta repartiția sensibilității la medicament, în condițiile unei depresii miastenice (Simpson, 1969).

EFECTELE TERAPIEI CRONICE CU ANTICOLINESTERAZICE

Deși experimental s-a demonstrat că administrarea cronică de anticolinesterazice modifică evident morfologia și funcționalitatea plăcii neuromusculare, studiile histometrice pe material provenit de la miastenici nu au confirmat modificări similare (Engel și col., 1973).

(2) TERAPIA IMUNOSUPRESIVĂ

Concomitențele imunologice atît de frecvente în sindromul miastenic au sugerat utilizarea terapiei imunosupresive.

(1) **ACTH**-ul a fost preconizat de Torda și Woolf (1954), ajungînd să ocupe actualmente un loc privilegiat în arsenalul terapeutic al afecțiunii.

Indicațiile exprese sînt cazurile grave, instabile, rezistente la anticolinesterazice, care necesită doze înalte de drog, precum și cazurile în care contextul imunopatologic este evident (Osserman și Genkins, 1966; Shapiro și col., 1971).

Grob și Namba (1966) consideră cura cu ACTH indispensabilă atît preoperator cît și postimectomie.

Formele oculare și cele generalizate bine compensate nu necesită terapia hormonală.

Dozajul presupune un minimum de 100 UI zilnic, timp de 10 zile (cura intensivă de durată scurtă). O deteriorare a stării generale prin accentuarea blocului sinaptic este de așteptat între ziua de 2-a și a 7-a ale curei (Cape și Utterback, 1969; Gibberd și col., 1971). Se impune deci ca în perioada aplicării curei hormonale, bolnavul să fie spitalizat într-un serviciu capabil de monitorizare cardio-respiratorie. Gandiglio și Pinelli (1968) consideră că agravarea coincide cu o perturbare temporară a sintezei ACH.

Rezultatele terapeutice sînt unanim apreciate ca favorabile, în special în cazurile grave, ca mai durabile în formele medii. Se obține reducerea dozei de anticolinesterazice, pentru durate de timp variind între cîteva săptămîni pînă la peste un an (Radu și col., 1973), ceea ce, ținînd cont de perioada de 5 ani de activare maximă a defectului sinaptic, poate constitui un cîștig decisiv. Unele insuccese au fost atribuite insuficienței corticosuprarenale latente (Cape, 1972).

(b) **Corticoterapia**, deși a dezamăgit inițial, a fost recent reactualizată, demonstrîndu-se că nu medicamentul, ci schema terapeutică era necorespunzătoare. Warmolts și col. (1970) au propus o schemă constînd în doze alternante de 100 mg Prednison, intercalate cu zile de pauză, pentru o perioadă variind între 6 și 17 luni. Rezultatele favorabile sînt manifeste din primele zile, durata remisiunii fiind de pînă la 13 luni (Weiss și col., 1971).

Într-un studiu comparativ al indicațiilor, efectelor și accidentelor terapiei cu ACTH și respectiv corticoizi, Brunner și col. (1972) conclud asupra identității acestora. S-a raportat recent (Kjaer, 1971) că instituirea corticoterapiei cu doze progresive, reduce sensibil incidența accidentelor respiratorii, ceea ce ar recomanda acest procedeu drept optimal.

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL ACTH ȘI CORTICOIZILOR ÎN MIASTENIE

Deși intuitiv se poate considera că acțiunea acestor hormoni interferează temperînd intensitatea conflictului imunitar, problema este complexă și rămîne deschisă.

Este aproape sigur că ACTH acționează mediat, prin intermediul corticoizilor. Rămîne totuși de descifrat mecanismul acțiunii bifazice a ACTH, care este propriu miasteniei și nu se manifestă la nivelul plăcii neuro-musculare normale (Namba, 1972).

Patten și col. (1974) prezintă unele date experimentale care sugerează posibilitatea unor relații adverse între anticolinesterazice și corticoizi, ceea ce ar explica pe de o parte colapsul sinaptic de la începutul curei, iar pe de altă parte ar indica posibilitatea evitării sale prin suspendarea temporară a medicației anticolinesterazice (Weiss și col., 1974). Sensibilitatea crescută a limfocitelor miastenicilor în cultură față de receptorul colinergic dispare la bolnavii supuși corticoterapiei (Abramsky și col., 1975).

Corticoizii interferează diferențiat fazele ciclului de activare și în activitate citolitică a limfocitelor : pe de o parte selecționează numai elementele activate, pe de altă parte inhibă acțiunea lor citolitică ; acest mecanism dual se calchează satisfăcător din punct de vedere temporal pe bifazismul reactiv, caracteristic funcției sinaptice în perioada curei cortizonice (Cohen și col., 1971).

Arts și Oosterhuis (1975) au prezentat rezultate experimentale care pledează pentru o intervenție directă a corticoizilor în sinteza și eliberarea ACH : această clasă de hormoni este capabilă să anihileze atît blocul hemicolinic, cît și cel produs de d-tubocurarina.

(c) **Drenajul limfatic** prelungit a ameliorat sensibil unii pacienți, în sensul reducerii semnificative a necesităților de anticolinesterazice (Bergström și col., 1975).

(d) **Imunoglobulinele antilimfocitare** au inaugurat terapia ,,țintă'', propusă pentru perioada pre- și imediat posttimectomie (Aureggi și col., 1970 ; Reid și col., 1971 ; Leövey și col., 1975).

(e) **Imunosupresoarele de sinteză.** Azatioprina (100 mg/zi) a produs ameliorări notabile la 30 de pacienți și o singură agravare, fără accidente (Mertens și col., 1969). Delwaide și col. (1967) au preferat chiar terapia cu Imuran, corticoterapiei sau ACTH-ului.

(3) TIMECTOMIA

Progresele chirurgiei toracice au eliminat în mare parte dificultățile tehnice și riscurile operatorii ale timectomiei ; în acest mod indicațiile intervenției sînt dictate numai de considerentele impuse de funcția sinaptică și de natura leziunilor timice.

Indicațiile timectomiei se pot rezuma astfel (Radu, 1977) :

(a) Timectomia de necesitate : miastenia cu timom.

(b) Timectomia circumstanțială : miasteniile instabile, necesitînd doze mari de anticolinesterazice, cu evidente simptome de rezistență la drog, cu timus restant hiperfuncțional, în cazul în care terapia imunosupresoare nu are efecte favorabile.

Contraindicațiile formale sînt :

(a) formele pur oculare sau formele generalizate bine compensate, care nu prezintă imagini radiologice sau scintigrafice suspecte de timom sau timus restant ;

(b) cazurile de sindroame miastenice cu fond patogen precizat, exclusiv cele determinate imunitar.

Perioada decisivă de recuperare a bolnavului este cea postoperatorie, cînd terapia trebuie ajustată în raportul cu modificările de regim funcțional sinaptic.

Rezultatele favorabile postoperatorii depind de structura histologică a tumorii (sînt invers proporționale cu numărul de centri germinativi), de precocitatea intervenției (rezultatele sînt evident mai bune în primii cinci ani de la debutul afecțiunii), de ritmul de creștere a tumorii decelate (ritmurile rapide semnifică aproape cert un timom malign).

Timectomia precedată de radioterapie a dat rezultate mult mai bune, probabil datorită reducerii numărului de centri germinativi (Schulz și Schwab, 1971).

Mortalitatea postoperatorie imediată a scăzut de la 20% în 1960, la 1,3% datorită tehnicii de abordare transcervicală (Levasseur și col., 1972).

Mortalitatea tardivă depinde de structura histologică a țesutului glandular, de existența unor noduli aberanți și se cifrează la 8%.

Rezultatele postoperatorii constau în stabilizarea reactivității la anticolinesterazice și reducerea semnificativă a dependenței de drog. Procesul de ameliorare poate avea o latență lungă și continuă pînă la opt ani după intervenție, ceea ce indică epuizarea progresivă a unui mecanism autoimun amorsat de timus. Congruent unei asemenea interpretări apare faptul că metabolismul ^{14}C-Piridostigminei nu se modifică după timectomie (Kornfeld și col., 1975).

Peste 25% dintre bolnavii timectomizați ajung în următorii ani să se dispenseze de medicația anticolinesterazică. Remisiunile sînt mai constante la bolnavii fără timom; o revenire tardivă a simptomelor înseamnă aproape fără excepție o recidivă tumorală (Papatestas și col., 1971).

În ciuda progreselor incontestabile înregistrate în terapia miasteniei, 5% dintre acești bolnavi depind vital, cel puțin în primii cinci ani de viață, de asistența calificată a unor centre specializate. În următorii ani afecțiunea are o tendință evidentă de stabilizare spontană.

TERAPIA SINDROMULUI MIASTENIFORM PARANEOPLAZIC

Excizia tumorii pulmonare nu determină în mod necesar și remisia fenomenelor miasteniforme, care pot persista; simptomatologia reziduală este eficient controlată prin administrarea guanidinei (20—50 mg/kg), independent de evoluția procesului neoplazic (McQuillen și Johns, 1967). Recent Cherington (1976) a raportat rezultate superioare cu Germine, mai puțin toxică.

BIBLIOGRAFIE

(1) Abramsky, O., Aharonov, A., Teitelbaum, D., Fuchs, S. — *Arch. Neurol.* (*Chic.*), 32 : 684—687 (1973).

(2) Arts, F. W., Oosterhuis, H. S. — *Neurology* (*Minneap.*), 25 : 1088—1090 (1975).

(3) Aureggi, A., Cirelli, A., Virno, F., Lacava, V., Nigro, G. — *Med. clin. sper.*, 20 : 1—18 (1970).

(4) Bergmans, J., Rosselle, N., Verheyn, G., Schellens, L. — *Electromiogr. clin. Neurophysiol.*, 13 : 145—173 (1973).

(5) Bergström, K., Franksson, C., Matell, G., Nilsson, B. Y., Persson, A., Reiss von G., Stensman, R. — *Europ. Neurol.*, 13 : 19—30 (1975).

(6) Black, J. T., Brait, N. A., De Jesus, P. V., Harner, R. N., Rowland, L. P. — *Neurology* (*Minneap.*), 23 : 851—853 (1973).

(7) Brooke, M. H., Engel, W. K. — *Neurology* (*Minneap.*), 19 : 469—478 (1969).

(8) Brunner, N. G., Namba, T., Grob, D. — *Neurology* (*Minneap.*), 22 : 603—610 (1972).

(9) Burke, J. S., Medline, N. M., Katz, A., — *Arch. Pathol.*, 88 : 359—366 (1969).

(10) Cambier, J. — La myasthenie, J. B. Baillière et fils Ed., Paris (1968).

(11) Campbell, M. J., Simpson, E., Crombie, A. L., Walton, J. N. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 33 : 639—646 (1970).

(12) Cape, A. C., Utterback, R. A. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 32 : 290—296 (1969)

(13) Cape, A. C. — *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, 37 : 124—130 (1972).

(14) Castleman, B. — *Ann N. Y. Acad. Sci.*, 135 : 496—503 (1966).

(15) Cherington, M. — *Arch. Neurol.* (*Chic.*), 30 : 432—437 (1974).

(16) Cherington, M. — *Neurology* (*Minneap.*), 26 : 944—946 (1976).

(17) Churchill-Davidson, H. C., Richardson, A. T. — *Lancet*, 1 : 1221—1224 (1957).

(18) Coërs, C., Woolf, A. I. — The innervation of muscle. A biopsy study, Blackwell, Oxford (1959).

PATOLOGIA DENERVATIVĂ A MUŞCHIULUI. AMIOTROFIILE SPINALE PROGRESIVE

Amiotrofiile spinale progresive sînt afecţiuni degenerative cu determinism genetic ale motoneuronului spinal. Grupul este heterogen sub raportul penetranţei şi expresivităţii, dar foarte omogen în ceea ce priveşte tipul lezional.

Etiologia. Factorii etiologici care declanşează procesul amiotrofic neuronal nu sînt încă precizaţi, ci doar intuiţi pe considerente analogice sau statistice.

1. *Factorii genetici* sînt implacabili în marea majoritate a amiotrofiilor spinale progresive, care constituie caractere patologice transmise în conformitate cu legile mendeliene.

2. *Neuroinfecţiile* au fost incriminate în urma unor studii statistice care tind să demonstreze că afecţiunile neuronului motor apar semnificativ mai frecvent la indivizi anterior afectaţi de o neuroinfecţie, în special poliomielita acută (Zilkha şi Payling-Wright, 1962). Beckmann şi col. (1970) au furnizat date revelatoare, din care rezultă că numeroase cazuri de boală Werdnig-Hoffmann ar putea fi de fapt fenocopii produse de poliomielită.

3. Observaţiile mai vechi, care semnalau asocierea mai frecventă a afecţiunilor neuronului motor cu hipertiroidismul sau care insistau asupra rolului intoxicaţiilor cu metale grele sau cu triortocrezilfosfat, nu rezistă unei analize statistice riguroase. Etiologia vasculară şi traumatică este probabil posibilă în unele cazuri de sindrom SLA.

Patogeneza. Patogeneza amiotrofiei consecutive denervării se rezumă în fond la descifrarea mecanismului funcţiei trofice a neuronului asupra structurilor inervate.

Atît în patologia experimentală, cît şi în cea umană, efectele denervării se manifestă invariabil identic şi etapizat: iniţial apare activitatea bioelectrică spontană, succesiv amiotrofia.

Studiile autoradiografice cu ^{14}C-decametoniu au evidenţiat, la patru zile după denervare, o distribuţie difuză, pe întreaga suprafaţă a sarcolemei, a receptorilor colinergici, distribuţie independentă de cea a centrilor colinesterazici activi (Trueg şi Waser, 1970). Apariţia activităţii bioelectrice spontane coincide cu extinderea extrajuncţională a sensibilităţii la mediatorul colinergic (Axellson şi Thesleff, 1959). Katz şi Miledi (1964), conclud că hipersensibilitatea nu reprezintă o derivată a activităţii de placă, fiind vizibilă chiar în fragmentele musculare lipsite de această structură specializată. În acest context este clar că transmisia neuromusculară nu este esenţială pentru funcţia trofică a inervaţiei.

Studii electrofiziologice laborioase ale lui Belmar şi Eizaguirre (1966) şi Albuquerque (1971), au stabilit frecvenţa precisă a efectelor denervării: depolarizarea iniţială postsinaptică, diminuarea şi ulterior abolirea emisiei spontane de cuante de ACH, apariţia sensibilităţii extrajuncţionale la mediator şi creşterea impedanţei sarcolemei. Această etapizare sugerează existenţa mai multor factori sau fracţiuni neurotrofice. Efectele metabolice la nivelul energogenezei fibrei musculare (Kauffmann şi Albuquerque, 1970), inclusiv în sistemele implicate în sinteza ACH, sînt nesemnificative (Tucek, 1973) și în nici un caz nu pot explica apariția activității bioelectrice spontane.

Studiul potențialului de fibrilație sugerează că la originea sa sînt oscilațiile bifazice spontane ale potențialului de membrană, a cărui valoare hiperpolară cu lungă constantă de timp, se constituie ca un prepotențial pentru următoarea fibrilație, în cadrul unui lanț regenerativ care acționează ca un trigger (Thesleff și Ward, 1975).

O proprietate foarte particulară a mușchiului denervat este potențialul de acțiune tetrodoxino-rezistent, observat inițial de Redfern și Thesleff (1971). Pe de altă parte, activitatea bioelectrică spontană este abolită de tetrodoxină (Prabhu și Oester, 1974), ceea ce sugerează relații diferite ale fibrilației și respectiv, potențialului de acțiune, cu sistemul de transport al Na^+; într-adevăr, curba de inactivare în sistemul pompei electrogenice de Na este alterată în fibra denervată, inactivarea fiind sistată doar la valori înalte ale potențialului de membrană (Locke și Solomon, 1967).

Luco și Luco (1971) au raportat un fapt care a generat o oarecare perplexitate: reinervarea cu fibre adrenergice abolește activitatea bioelectrică spontană, deci nu tipul de inervație, ci inervația în sine controlează nivelul sensibilității la mediator. Fernandez și Ramirez (1974) comunică producerea de fibrilații prin blocarea transportului axoplasmatic cu colchicină, care nu afecta viteza de propagare a impulsului depolarizant; mai mult, colchicina induce și apariția de potențiale de acțiune tetrodoxino rezistente (Albuquerque și col., 1972).

Rolul trofic al inervației, deși discutabil, ridică unele interogative fundamentale:

(1) Funcția trofică este identică sau distinctă de cea de conducere?. Experiențele cu colchicină, care blochează selectiv transportul axoplasmatic, fără a influența funcția de conducere sau parametrii contractili ai mușchiului, sînt concludente pentru o disociere a celor două funcții fundamentale ale inervației (Pilar și Landmesser, 1972).

Blocarea prelungită a conductibilității nervului motor nu reproduce efectele denervării (Robert și Oester, 1970).

Injectarea de colchicină în nucleul hipoglosului induce activitatea bioelectrică spontantă și hipersensibilitate la mediator în mușchiul geniohioid, cu o latență proporțională cu distanța dintre nucleul motor și mușchiul inervat.

Se conturează deci ipoteza existenței unuia sau mai multor factori trofici de origine neuronală, vehiculați de fluxul axoplasmic.

(2) Care este natura acestor factori trofici?

Datele disponibile nu pledează pentru identificarea factorului trofic cu mediatorul colinergic.

Grampp (citat de Harris, 1971), a reușit să reproducă unele efectele ale denervării printre care potențialul de acțiune tetrodoxino-rezistent, prin inhibiția sintezei mARN cu actinomicina, sau prin blocarea încorporării sale ribozomale prin cloramfenicol. Anumite componente ale tARN sînt înzestrate cu proprietăți similare ipoteticului factor trofic (Rathbone și col., 1975). S-a confirmat de asemenea că AMP ciclic este un mesager de ordinul II al funcției trofice, deoarece prezența teofilinei, inhibitor al nucleotid-ciclic—fosfodiesterazei, produce în cultura celulară o accentuare evidentă a hipersensibilității celulelor musculare la mediator (Fernandez și Ramirez, 1974).

Un factor trofic de natură peptidică, izolat din creierul de salamandră, a fost parțial caracterizat chimic (Rathbone și col., 1975).

Mecanismul intim, molecular, prin care ipoteticul factor trofic își exercită acțiunea asupra structurilor celulare musculare, rămîne doar de domeniul speculațiilor și în această viziune, se admite ca ipoteză de lucru ideea că factorul trofic vehiculează un mesaj a cărui decodare se realizează conform modelului general figurat de teoria informației, de către acizii nucleici musculari. S-a putut demonstra existența în membrana axolemică a unor fracțiuni proteice pe care metoda imunofluorescenței le-a reperat apoi în membrana plasmatică a fibrei musculare; probabil printr-un mecanism similar exocitozei, ele traversează spațiul sinaptic (Livett și col., 1974).

Morfopatologia medulară. Aspectul dominant este o depopulare neuronală din zona motorie a cornului anterior; gradul de depopulare este important în formele cu evoluție rapidă și moderat în boala Wohlfart-Kugelberg-Welander (Kohn, 1968; Aberfeld și Namba, 1969; Gardner-Medwin și col., 1967).

Balonizarea neuronală este considerată modalitatea lezională cea mai frecventă (Thieffry și col., 1955), care, fără a fi patognomonică bolii Werdnig-Hoffmann, nu a fost niciodată semnalată în vreo altă afecțiune a acestei vîrste (Norman și Kay, 1965).

Interesarea supraspinală în boala Werdnig-Hoffmann este o certitudine, chiar dacă expresia sa clinică rămîne greu de pus în evidență; leziunile au un caracter polisistemic, căile lungi prezintă leziuni demielinizante, iar leziuni neuronale variate au fost observate în nucleii talamici postero-laterali, în pulvinar și în nucleul geniculat extern (De Recondo, 1973).

Aplicarea tehnicilor histoenzimatice a permis punerea în evidență, chiar în teritoriile histologice aparent nemodificate, a unor anomalii reactive: neuronii restanți manifestă o activitate 5'-nucleotidazică, ATP-azică și fosfatazică acidă subnormală. Acetilcholinesteraza, G-6-PDH și NADHTR sînt modificate în sensul hiporeactivității, numai în neuronii lezați.

În astrocitele dilatate din capsula internă și tractul cortico-spinal, se înregistrează o reducere a reactivității NADHTR, G-6-PDH fosfatazei acide și tiaminpirofosfatazei (Robinson, 1966).

Hogenhuis și col. (1967) au avut ocazia unică de a studia *in vivo*, într-un caz de amiotrofie spinală infantilă Werdnig-Hoffmann, încorporarea ^{3}H-Uridinei în motoneuronii spinali. Autorii au observat un raport de marcare nucleu/citoplasmă normal în neuronii neafectați, în timp ce în cei prezentînd cromatoliză, marcarea citoplasmatică era limitată la substanța Nissl, iar în neuronii balonizați, marcajul histoautoradiografic era vizibil doar la nivel nuclear. Spre deosebire de unele afecțiuni dismetabolice, sinteza ARN nu are loc în zona de cromatoliză, fiind strict condiționată de prezența substanței tigroide, fenomen care pare a constitui o particularitate a defectului genetic.

FORMELE CLINICO-GENETICE

AMIOTROFIA PROGRESIVĂ INFANTILĂ WERDNIG-HOFFMANN

Boala Werdnig-Hoffmann reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni genetice ale copilului, constituind a doua cauză de mortalitate dintre afecțiunile dominante (Pearn, 1973). Incidența sa este estimată la 1 :20 000 de nașteri.

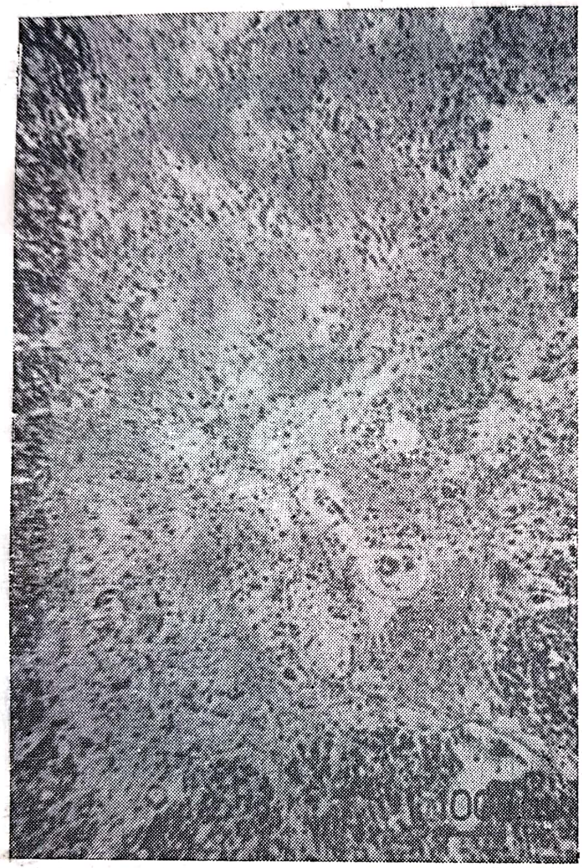


Fig. 69 — Amiotrofie spinală progresivă Werdnig-Hoffmann : cornul anterior complet depopulat de neuroni motori (Klüwer-Barrera).

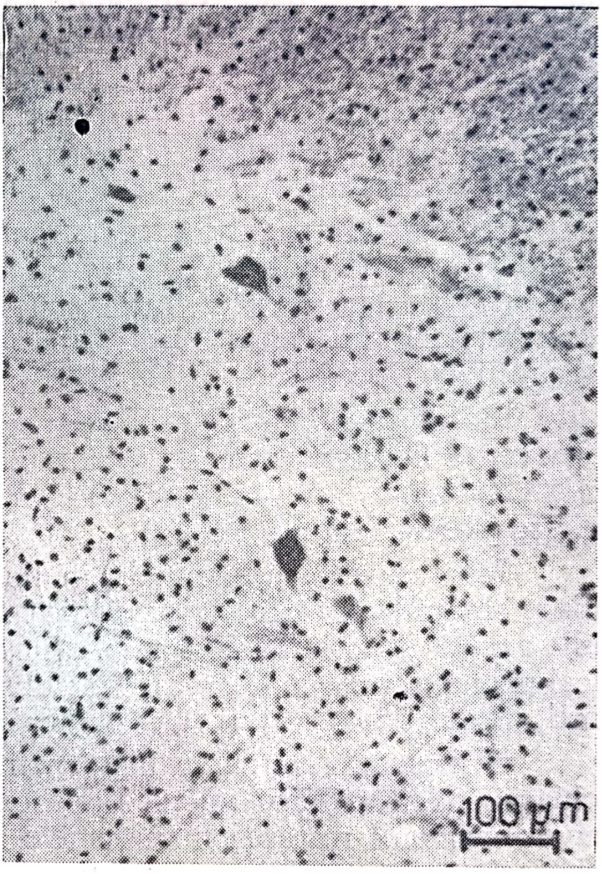


Fig. 70 — Amiotrofie spinală infantilă Werdnig-Hoffmann : doi neuroni izolați într-o zonă depopulată a cornului anterior (Holzer).

În funcție de momentul debutului și de ritmul de progresivitate se disting două variante :

1. *Tipul acut malign*; simptomatologia devine clinic vizibilă în primele șase luni de viață, deși o anamneză atentă relevă adesea că mișcările fetale au fost foarte slabe.

Simptomul care atrage atenția este hipotonia extremă : copilul nu șade și nu va merge niciodată.

Afectarea musculaturii este generalizată și foarte severă : copilul prezintă tulburări de supt, faciesul este inexpresiv, gura deschisă, abdomenul bombat ; din poziție șezîndă corpul se flectează imediat anterior, cu abdomenul flasc, revărsat ca la un batracian.

Areflexia este completă și generalizată ; amiotrofiile pot fi mascate de țesutul celular subcutanat, abundent la sugari.

În general nu există semne supraspinale ; totuși se cunosc cazuri prezentînd spasticitate piramidală, surditate, retinită pigmentară sau oligofrenie (Alberca și Montero, 1973).

Dispneea este permanentă iar intercurențele respiratorii determină decesul acestor copii, a căror durată de viață variază în general între șase și nouă luni, deși antibioticele și terapia intensivă pot dubla sau tripla acest termen fatidic.

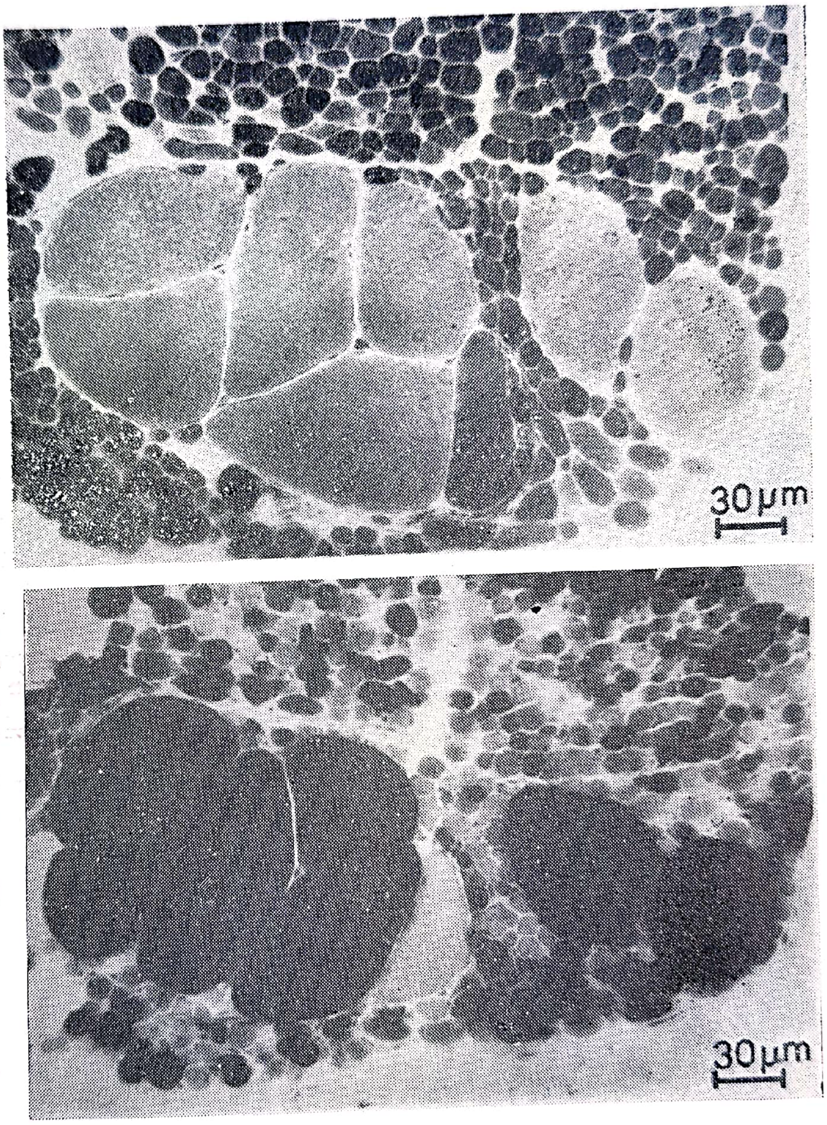


Fig. 71 — 72 — Amiotrofie spinală infantilă forma benignă ; atrofie insulară și hipertrofia unei unități motorii restante (NADHTR și ATP-aza miofibrilară).

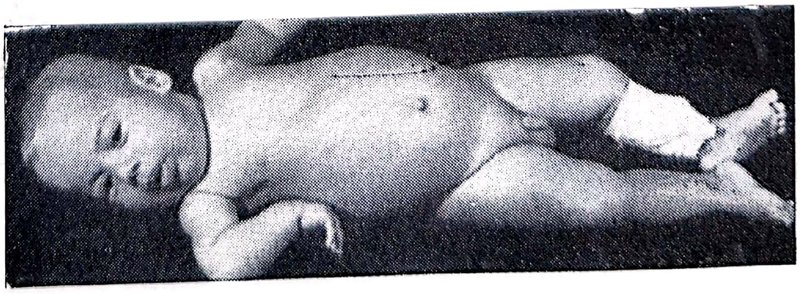


Fig. 73 — Amiotrofie spinală infantilă Werdnig-Hoffmann.

2. *Tipul „benign"*. Aproximativ un sfert din cazurile Werdnig-Hoffmann au o evoluție mai benignă (Gamstorp, 1967), constatare care a remaniat substanțial conceptul inițial, care considera afecțiunea letală în primul an de viață (Dubowitz, 1964).

Cîteva particularități individualizează această variantă benignă:

(1) Manifestările clinice sînt foarte variabile, dar în general musculatura membrelor inferioare este mai serios afectată.

(2) Datorită evoluției îndelungate, manifestările clinice, biochimice, morfologice și EMG sînt dificil corelabile: aspecte „miogene" în biopsia musculară coexistă cu potențiale gigante de unitate motorie, care nu apar niciodată în forma malignă, unde timpul nu permite hipertrofia unităților motorii restante (Drachman și col., 1967).

(3) Acești bolnavi ajung uneori să meargă, debutul situîndu-se în general în jurul vîrstei de un an; perioada ambulatorie este însă tranzitorie. Musculatura facială este afectată iar fasciculațiile limbii sînt aproape constante.

(4) Evoluția este progresivă, dar 7% dintre acești bolnavi trăiesc totuși pînă la adolescență (Boman și Meurman, 1967). Se cunosc și cazuri care, după o evoluție inițială în maniera bolii Werdnig-Hoffmann clasice, cunosc o lungă perioadă staționară (Lugaresi și col, 1966).

O problemă foarte importantă, relevată de existența celor două variante ale amiotrofiei spinale infantile, este problema unicității lor genetice. Certitudinea unor cazuri de formă benignă în familii cu ereditate recunoscută pentru boala Werdnig-Hoffmann clasică (Munsat și col., 1969), spectrul continuu al duratei de supraviețuire (Zellweger și col., 1969), precum și absența unor elemente paraclinice diferențiale, pledează pentru unicitate.

Amiotrofia spinală juvenilă pseudomiopatică Wohlfart-Kugelberg-Welander. Sub denumirea de „Amiotrofie spinală progresivă simulînd distrofia musculară progresivă", Kugelberg și Welander (1956) descriau o serie de 12 cazuri, a căror origine denervativă era indubitabil demonstrată atît

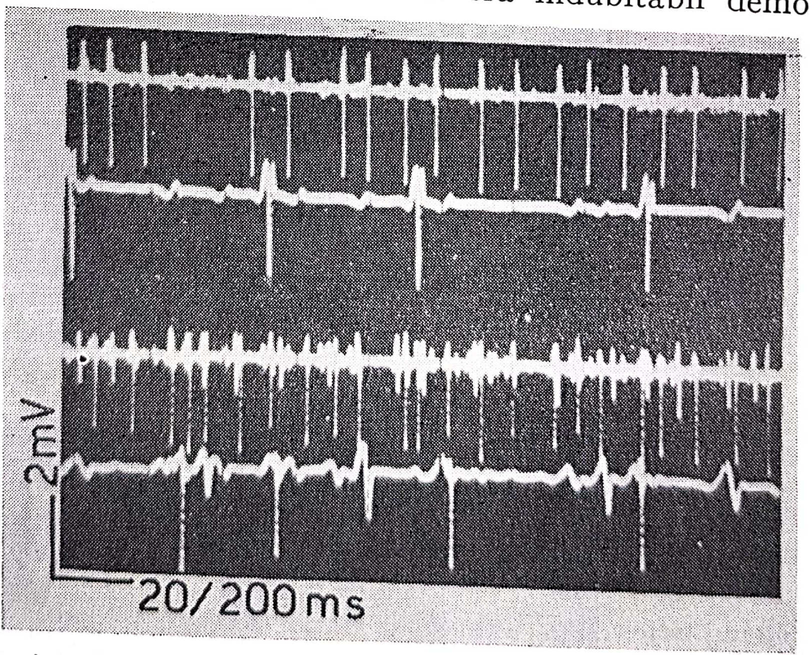


Fig. 74 — Amiotrofie spinală juvenilă Kugelberg-Welander: traseu neurogen sincronizat.

biopsic, cît şi electromiografic. Posibilitatea existenţei unui fenotip similar distrofiei de centură determinat neurogen, fusese intuită deja de Wohlfart şi col. (1955). Descoperirea acestei noi entităţi clinico-genetice a însemnat mult mai mult decît o nouă afecţiune adăugată la lista celor cunoscute, descrierea sa extrapolată pe plan teoretic a avut darul să remanieze complet conceptele clasice asupra efectelor periferice ale denervării, conform cărora amiotrofiile proximale erau considerate întotdeauna de natură „miopatică".

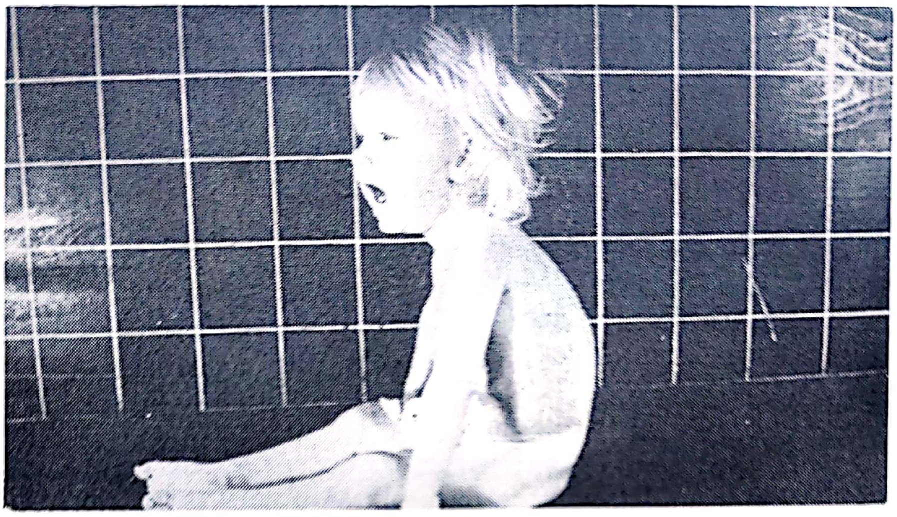


Fig. 75 — Amiotrofie spinală infantilă varianta „benignă".

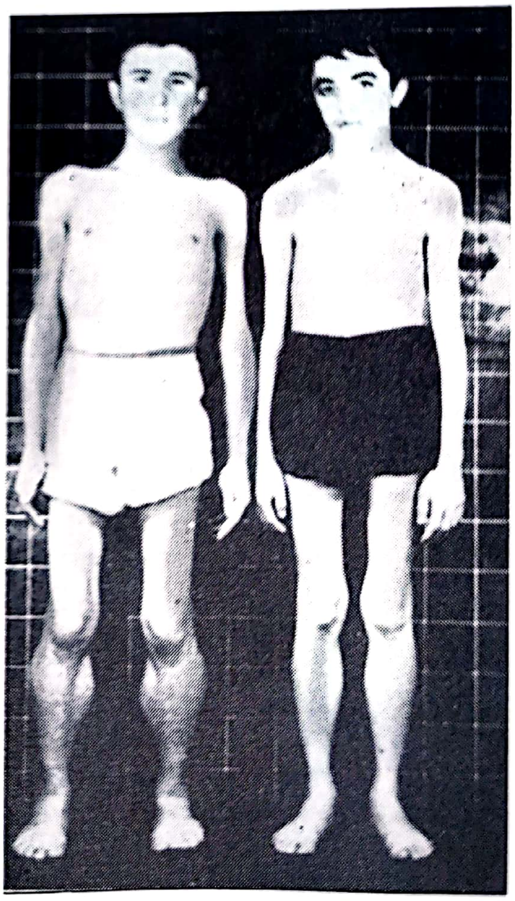


Fig. 76 — Amiotrofie spinală juvenilă pseudomiopatică (dreapta) fotografiată alături de un caz de DMP Becker-Kiener.

Simptomele clinice constau în amiotrofii proximale simetrice, acompaniate de un deficit motor progresiv, fasciculaţii şi, uneori, chiar hipertrofii ale moleţilor (Hayabara şi col., 1974).

Alte simptome rareori asociate sindromului pseudomiopatic sînt oftalmoplegia externă progresivă (Aberfeld şi Namba, 1969), semne piramidale (Pearce şi Harriman, 1966) ; s-au raportat aspecte fenotipice care mimau DMP facio-scapulo-umerală (Furukawa şi col., 1969), sau intricări simptomatice cu DMP oculo-faringiană (Matsunaga şi col., 1973).

Există de asemenea un anumit contingent de fenocopii induse de poliomielită, care explică cazurile cu simptomatologie asimetrică (Busciano şi Palozzi, 1973).

Din analiza datelor disponibile Namba şi col. (1970) conclud că jumătate din cazuri au prezentat primele simptome deja în primii doi ani de viață, iar 5% abia după vîrsta de 50 ani, ceea ce sugerează o mare variabilitate, dacă nu chiar heterogenitate genetică.

Evoluția bolii este lent progresivă, cu tendința de distalizare, compatibilă cu menținerea motilității pentru o perioadă de 15—30 ani (Namba și col., 1970). Uneori, în cursul procesului de distalizare, se instituie un tremor fin al extremităților, fără vreo aparentă motivare supraspinală (Radu și col., 1966).

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Rolul investigaților paraclinice în diagnosticul amiotrofiilor spinale, în special al celor cu alură pseudomiopatică, este decisiv.

EMG. Traseele EMG au o alură neurogenă tipică, cu unele particularități diferențiale între diversele tipuri clinico-genetice.

În formele cu evoluție rapidă (boala Werdnig-Hoffmann clasică) hiperdimensionarea teritoriului unităților motorii nu are timp să se constituie, motiv pentru care parametrii intrinseci ai potențialelor de unitate motorie nu suferă modificări notabile; în schimb există o activitate bioelectrică spontană și o mare tendință de sincronizare a potențialelor izolate, în ansamblul unui traseu care nu atinge niciodată interferența.

Buchthal și Olsen (1970), semnalează un aspect EMG particular bolii Werdnig-Hoffmann, constînd într-o activitate spontană cu o frecvență de 5—15 c/s, care dispare la contracție voluntară, activitate prezentă în 75% din cazuri.

În amiotrofia spinală juvenilă Wohlfart-Kugelberg-Welander, se înregistrează potențiale gigante, iar analiza cantitativă a parametrilor unității motorii indică nu numai o densitate redusă, dar și o hiperdimensionare a unităților motorii restante (Buchthal 1973), printr-un proces de reinervare în contul acestora a unui semnificativ contingent de fibre din teritoriul celor denervate (Morris, 1969).

BIOPSIA MUSCULARĂ

Caracterul strict teritorializat al leziunilor sugerează imediat denervarea.

Fibrele atrofice sînt grupate, fiind adesea de același tip histoenzimatic, reprezentînd foarte probabil populația unei unități motorii denervate (Dubowitz și Brooke, 1975).

Un aspect citoarhitectural foarte caracteristic pentru denervările rapide evolutive sînt fibrele „target" (Engel, 1961); această destructurare particulară a fost semnalată în Werdnig-Hoffmann și tot în această formă de amiotrofie spinală, Hausmanowa-Petrusewicz și col. (1975) subliniază caracterul fetal al leziunilor musculare, concretizate prin existența de mioblaști și miotubi, uneori organizați sincițial.

Grupajele de tip constituie expresia reinervării colaterale (De Recondo, 1973); grupajele sînt de ambele tipuri histoenzimatice, dar uneori complementaritatea reactivă este imperfectă (Mastaglia și Walton, 1971), așa cum imperfect este și procesul de reinervare.

Atrofia T_2 şi reducerea masivă a populaţiei de fibre T_1 în boala Wohlfart-Kugelberg-Welander, au fost interpretate ca o interesare preferenţială a motoneuronilor omonimi, dar dificultăţile de tipizare a neuronilor motori spinali, nu permit încă concluzii definitive (Heene, 1970).

Un aspect de particular interes sînt modificările structurale ale fibrelor din teritoriile care nu prezintă leziuni atrofice. Mastaglia şi Walton (1971) remarcă prezenţa fibrelor angulare, a grupajelor şi o diminuare a reactivităţii pentru markerii mitocondriali, cu excepţia zonelor de regenerare unde enzimele mitocondriale apar hiperactive (Adaki şi col., 1971).

Microscopia electronică a muşchiului nu a relevat aspecte lezionale specifice. Roth şi col. (1965) insistă asupra degenerescenţei focale a benzii I ca fenomenul lezional cel mai precoce; mai frecvent apar însă zig-zag-uri, etalări şi chiar dispariţia benzii Z.

ENZIMOGRAMA SERICĂ

Enzimograma serică normală a constituit un criteriu de diagnostic diferenţial faţă de amiotrofiile miogene; totuşi Welch şi Goldberg (1972), reevaluînd semnificaţia testelor enzimatice, ajung la concluzia că 47% din probele analizate prezentau valori supranormale, iar în 4% se observau creşteri masive ale activităţii CPK.

Valorile medii ale CPK seric în amiotrofiile neurogene rămîn totuşi în limitele normalităţii şi implicit, un argument important în favoarea originii denervative a unei amiotrofii (Pearce şi col., 1964).

Aplicarea unei strategii corelative asociind investigaţiile EMG, morfologice şi biochimice creează premise reale de a reduce la minimum erorile diagnostice.

ATROFIA MUSCULARĂ PROGRESIVĂ ARAN-DUCHENNE

Existenţa atrofiei musculare progresive Aran-Duchenne, ca şi a paraliziei bulbare progresive Duchenne, ca entităţi clinicogenetice distincte, este foarte discutabilă; mai probabil, aceste aspecte trebuiesc considerate formule fenotipice nespecifice, comune mai multor afecţiuni, al căror substrat anatomic este leziunea motoneuronilor spinali. Această reconsiderare se impune, pe de o parte, datorită inconsistentei delimitări genetice, pe de altă parte, constanţei leziunilor supraspinale (Friedman şi Freeman, 1950).

Evoluţia rapidă a unor cazuri, care nu ajung nici pînă la stadiul de areflexie, fiind dominate de simptomatologia bulbară, ca şi aşa numitele paralizii bulbare juvenile Fazio-Londe, sau paraliziile bulbo-pontine, raportate sporadic de literatura mai veche (Marinescu, 1915; Paulian, 1922), le indică ca aparţinînd cadrului larg al sindromului tip SLA.

Formele lent progresive de paralizie bulbară sînt considerate variante ale amiotrofiei spinale Wohlfart-Kugelberg-Welander, căreia i se atribuie un larg spectru de manifestări fenotipice (Mastaglia şi Walton, 1971), căruia îi corespunde indubitabil şi un tablou anatomic variat: leziunile supraspinale sînt aproape constante, în special la nivelul nucleilor motori bulbo-pontini, chiar dacă expresia lor clinică rămîne o excepţie; leziunile piramidale lipsesc întotdeauna.

Amiotrofia distală simetrică Aran-Duchenne a fost observată și în contexte dintre cele mai futuriste ; asociată cu surditate și retinită pigmentară (Alberca și Montero, 1973), dar fără neuropatie (Pearce și Harriman, 1966).

Reconsiderarea poziției nosologice a ,,bolii'' Aran-Duchenne se înscrie într-o mai amplă operație de epurere, care a exclus ficțiuni de tipul miatoniei Oppenheim, sau a precizat sensul termenului de poliomielită cronică, limitîndu-l la cadrul mai restrîns, dar mai exact, al accepțiunii sale anatomice.

INTERESAREA PERIFERICĂ ÎN EREDO-ATAXII

Existența formelor de trecere între eredo-ataxia Friedreich și amiotrofia peronieră Charcot-Marie-Tooth este o realitate frecventă și numai unele particularități genetice pot tranșa apartenența cazului dat, uneia sau alteia dintre aceste afecțiuni. Nici anatomic formele predominant amiotrofice nu diferă semnificativ de forma neuronală a amiotrofiei Charcot-Marie-Tooth ; leziunile cordonalor posterioare nu se traduc prin tulburări de sensibilitate.

Viteza de conducere motorie este diminuată (Castaigne și col., 1971).

INTERESAREA PERIFERICĂ ÎN ATROFIA CORTICO-STRIATO-SPINALĂ JAKOB-CREUTZFELD

Amiotrofiile sînt prezente în majoritatea cazurilor, dar rămîn pe plan secundar într-un complex simptomatic dominat de mioclonii, ataxie, semne piramidale și demențiere progresivă, subtinse de leziuni de encefalită spongioasă.

FENOCOPII ALE AMIOTROFIILOR SPINALE PROGRESIVE

Existența unei afectări specifice a neuronului motor în cadrul bolii canceroase, ~~susținută de Norris și Engel (1965)~~, este privită cu rezerve ; în schimb, polineuropatia și sindromul miasteniform paraneoplazic constituie realități indiscutabile.

Neumayer (1967) a analizat efectele mielopatiei vasculare asupra motoneuronilor spinali, descriind un ansamblu sistematic dominat de tulburări motorii, adinamie, fatigabilitate și chiar amiotrofii — de obicei asimetrice — cu fasciculații — un veritabil sindrom tip SLA, care este însă acompaniat de discrete dar constante și inechivoce tulburări de sensibilitate profundă.

GENETICA AMIOTROFIILOR SPINALE

Există încă incertitudini dacă amiotrofiile spinale progresive reprezintă variante ale expresivității aceleiași gene (Gardner-Medwin și col., 1967), sau afecțiuni complet diferite (Radu, 1966). În cadrul unui studiu internațional, Emery și col. (1976), conclud asupra unui determinism monogenic, a cărui expresivitate foarte variabilă este modelată de gene adiționale sau/și de factori de mediu, fără a putea exclude posibilitatea existenței a două sau mai multor gene, avînd largi zone secante (overlap). Concluziile sînt indiscutabil corecte pentru amiotrofia spinală juvenilă, unde se observă un spectru continuu al expresivității și variabilității intrafamiliale și interfamiliale, ultima mult mai extinsă.

Tipul infantil malign Werdnig-Hoffmann pare să aibă un regim diferit ; este puțin probabil ca aceeași genă să prezinte variații atît de mari de expresivitate încît să determine în unele cazuri un efect aproape letal, iar în altele mai mult o infirmitate decît o boală.

Între cele două vîrfuri reprezentate de bolile Werdnig-Hoffmann și Kugelberg-Welander, se insinuează tipul intermediar ,,benign''.

Incidența bolii Werdnig-Hoffmann este de 1 : 20 000 nașteri (Kloepfer și Emery, 1974), frecvența vectorilor genei recesive fiind estimată între 1 : 60 și 1 : 80 (Pearn și col., 1973). Riscul unui copil dintr-o colaterală a familiei pacientului de a face boala este de 1 : 400. Rata mutațională este estimată la $3{,}9.10^{-5}$ (Pearn, 1973), cu o frecvență a genei de 1 : 80, destul de mare pentru o afecțiune letală cu fertilitate nulă.

Riscul empiric de recidivă în forma benignă variază evident în funcție de momentul de debut : sub 2 ani la probant, echivalează cu un risc empiric de 1 : 5, care diminuează la 1 :15 dacă probantul a fost afectat după vîrsta de 2 ani. Se apreciază că numeroase cazuri din această categorie sînt probabil fenocopii (Beckmann și col., 1970) induse de viroze neurotrope de tip poliomielitic.

Criteriul vîrstă de debut, utilizat în general în studiile de genetică statistică, nu este cel mai fericit ales ; desigur vîrsta de deces ar constitui un corolar foarte util, dar decesele nu sînt codificate corect cauzal.

Analiza de segregație nu a oferit date tranșante asupra omogenității sau din contră, a heterogenității genetice a amiotrofiilor spinale, aceasta probabil și pentru faptul că majoritatea proveneau din familii care își limitaseră voluntar fertilitatea în funcție de riscul empiric sugerat de consultul genetic ; aceasta explică și proporția mare a cazurilor aparent sporadice.

Consultul genetic trebuie să considere faptul că majoritatea cazurilor de aminotrofii spinale au o transmisie autosom recesivă, cu penetranță completă și că transmisia dominantă este o excepție. În aceste condiții, riscul unui cuplu de a avea un al doilea copil afectat este de 0,25, fiind foarte probabil, dar nu absolut sigur, că expresivitatea genei va fi aceeași.

DIAGNOSTICUL POZITIV AL AMIOTROFIILOR SPINALE

Nici unul dintre criteriile clasice de diagnostic nu sînt infailibile, cu excepția poate, a fasciculațiilor, a căror prezență indică foarte probabilă etiologia denervativă a unei amiotrofii, dar a căror absență nu o exclude.

Mult mai consistente sînt elementele paraclinice : un sindrom amiotrofic la un individ cu enzimograma normală și EMG de tip ,,neurogen'', este o certitudine diagnostică ; biopsia musculară de obicei confirmă diagnosticul, atît prin topografia strict delimitată a leziunilor, dar mai ales prin prezența fibrelor ,,target'', a căror prezență nu mai lasă nici un fel de dubiu.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Principalele probleme de diagnostic diferențal sînt rezumate în tabelul XI, în care sînt totodată indicate și metodele cele mai fidele de diferențiere.

SINDROMUL SCAPULOPERONEAL

Apariția unui fenotip curios caracterizat prin amiotrofii peroniere, cu echinovarus și ulterior cu afectarea centurii scapulare, a fost remarcată de Brossard (1886) şi a constituit subiectul unor studii efectuate pe un larg arc de timp, între 1927 şi 1956 de către Dawidenkow. Acest tablou clinic a fost considerat un hibrid dintre atrofia peronieră Charcot-Marie-Tooth şi miopatia de centură, pînă cînd Seitz (1957), studiind un caz sporadic de sindrom scapuloperoneal, evidenţiază electromiografic şi biopsic natura miogenă a leziunilor.

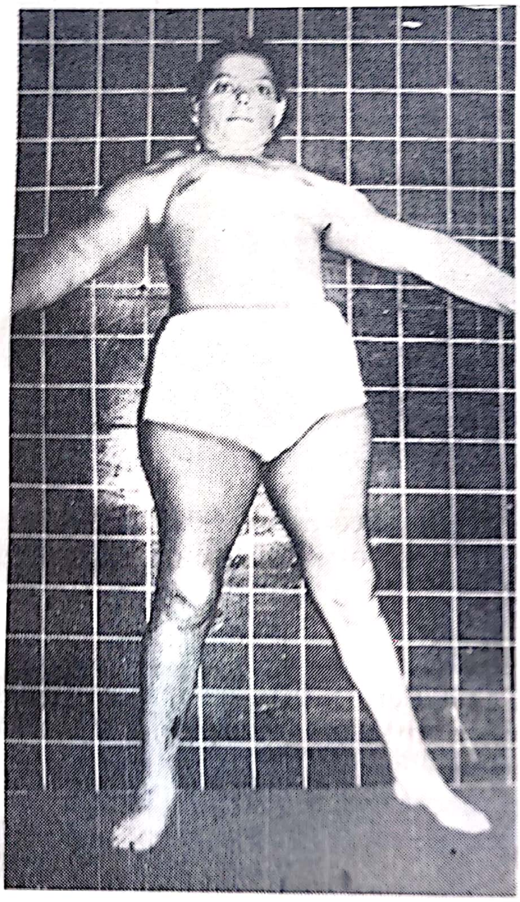


Fig. 77 — Sindrom scapulo-peroneal.

Kaeser (1964) prezintă însă o replică neurogenă a sindromului scapulo-peroneal, cu transmisie dominantă, considerîndu-l o formă specială de atrofie musculată spinală cronică.

Caracterul hibrid a avut darul să creeze numeroase confuzii terminologice, sugerînd chiar heterogenitatea cauzală a sindromului.

Încercînd să prezinte o clasificare a cărei valoare de circumstanţă o recunoaşte, Kaeser (1975) ia în considerare numai acele cazuri care au beneficiat de investigaţii EMG, biopsice şi chiar autopsice şi care prezentau o interesare distală la membrele inferioare, a centurii scapulare şi chiar a feţei. Se disting astfel patru tipuri:

1. *Distrofia musculară scapulo-peroneală.* Rezumînd 43 de cazuri descrise pînă în 1970, Kaeser (1975) precizează următoarele caracteristici:

— Vîrsta de debut între 7—40 de ani, afectînd prevalent bărbaţii, raportul între sexe fiind 3 : 2.

— Iniţial sînt afectate faţa şi centura scapulară, ulterior musculatura peroneală, pentru multă vreme cazurile simulînd fenotipic DMP facio-scapulo-umerală. Un simptom foarte evident sînt scapulele alatae. Deltoidul şi musculatura gambei sînt multă vreme respectate, în timp ce deficitul grupului gambier determină stepaj. Amiotrofiile asimetrice sînt frecvente.

— Evoluţia, în general benignă, extinzîndu-se pe decade. Se cunosc cazuri cu evoluţie de peste trei decenii (Ricker şi Mertens, 1968).

În toate cazurile EMG şi biopsia musculară erau evident miogene, iar în jumătate din cazuri, enzimograma serică apărea modificată.

— Din punct de vedere genetic cazurile sînt sporadice sau autosomal dominante (Serratrice şi col., 1969; Feigenbaum şi Munsat, 1970). Thomas şi col. (1972) au descris o variantă X-recesivă.

Plasamentul nosologic al acestui fenotip este încă discutabil. Ricker şi Mertens (1968) şi Serratrice şi col. (1969) îl consideră o variantă a DMP facio-scapulo-umerale, a cărui evoluţie descendentă, uneori cu salturi de la nivel scapular la nivel peroneal, este bine stabilită.

Unele cazuri mai vechi, raportate de Wohlfart (1925), fost au incluse de Welander (1951), în forma de DMP distală, căreia îi poartă numele.

2. *Atrofia musculară spinală scapulo-peroneală dominantă Kaeser.* Se cunosc trei familii și probabil un caz sporadic. În contrast cu tipul miogen, la debut sînt afectați întotdeauna și global, mușchii distali ai membrelor inferioare, exceptînd mușchii mici ai plantei. Ulterior, după ani de evoluție, survine și interesarea pelviană și facială. Fasciculațiile pot fi observate, uneori, la debut.

Debutul se situează între 30—50 ani. În familia descrisă de Kaeser (familia F), existau variații de expresivitate de-a lungul celor cinci generații succesive : în timp ce în primele trei generații aspectul fenotipic și evoluția au fost uniforme, în generația a patra și a cincea, deficitul motor predomina la nivel scapular și facial, la un pacient din generația a cincea existînd chiar o discretă afectare a musculaturii oculare extrinseci.

Topografia amiotrofiilor diferă de cea din tipul miogen : deltoidul, bicepsul și seratus rămîn multă vreme funcționali.

Imobilizarea survine în medie după 17 ani de evoluție, fără a afecta speranța de viață.

EMG și biopsia sînt pledante pentru denervare, dar aspecte ambigue de tip pseudo-miopatic au fost observate în musculatura feței (Kaeser, 1965).

Cazuri similare, cu transmisie dominantă, au fost raportate de Ricker și col. (1968) și André și col. (1972).

3. *Atrofia musculară spinală scapulo-peroneală recesivă* se prezintă foarte heterogen și implicit mai puțin bine conturat decît precedentele. Debutul este uneori congenital, iar distribuția amiotrofiilor, în maniera scapulo-peroneală, nu este întotdeauna eclatantă (Emery și col., 1968) ; mai frecvente sînt echinovarusul și piciorul strîmb.

Substratul denervativ al unor cazuri similare a fost demonstrat biopsic de Zellweger și McCormic (1968) și Feigenbaum și Munsat (1970), în timp ce EMG a furnizat rezultate mai puțin tranșante.

4. *Sindromul scapulo-peroneal tip Dawidenkow* trebuie considerat cu multă circumspecție, dacă nu chiar reconsiderat nosologic. Motivele sînt multiple : există tulburări de sensibilitate în mănușă și ciorap, iar musculatura facială nu este niciodată afectată, în timp ce cea gambieră este foarte atrofică. În fine, dar nu în ultimul rînd, trebuie menționat că fenotipuri similare nu au mai fost raportate în ultimii 20 de ani, cu excepția celor trei cazuri ale lui Tsukagoshi și col. (1969), care prezentau o simptomatologie limitată aproape exclusiv la membrele inferioare, chiar după 30 de ani de evoluție.

Kaeser (1975), consideră pentru moment tipul Dawidenkow ca o afecțiune genetic independentă, avînd unele analogii cu tipul axonal al atrofiei peroneale Charcot-Marie-Tooth.

Diagnosticul pozitiv este sugerat de aspectul hibrid al amiotrofiilor proximale, brahiale și distale crural.

Diagnosticul diferențial este dificil numai în fazele incipiente ale afecțiunii.

Limitarea pelviană a amiotrofiilor poate sugera DMP de centură, ușor de exclus în cazul formei Kaeser, în virtutea investigațiilor EMG și biopsice ; tipul distrofic este mai greu de diferențiat, întrucît doar prin caracterul său dominant se poate eventual distinge de DMP de centură recesivă ; nici cri-

TABELUL XI

Criterii de diagnostic diferențial al amiotrofiilor spinale

Tipul clinico-genetic de amiotrofie spinală	Diagnostic diferențial	Teste de diferențiere
Amiotrofia spinală infantilă Werdnig-Hoffmann	Miopatiile congenitale	Biopsia musculară (histoenzimatic și ultrastructural)
	Glicogenozele	Hepatomegalie, lactacidemia ,,fixă'', biopsia musculară
	Sindromul artrogripotic	Aspectul clinic caracteristic
	Mongolismul	Aspectul clinic și cariologic
	Hipotonii diverse	Se investighează eventuala aminoacidurie, enzimograma serică, biopsia musculară
Amiotrofia spinală juvenilă Kugelberg-Welander	DMP de centură DMP Becker-Kiener	Enzimograma , EMG, biopsia musculară, absența fasciculațiilor
	Polimiozita cronică	Biopsia, EMG, pozitivitatea unor teste imunologice, absența determinismului genetic, enzimograma, acțiunea favorabilă a corticoterapiei
	Polineuropatii motorii pseudomiopatice	Viteza de conducere motorie subnormală
	Miopatii endocrine	Investigații hormonale
Amiotrofia tip Aran-Duchenne	DMP distale	EMG, biopsia musculară
	Polineuropatii	EMG, viteza de conducere subnormală
	Eredo-ataxii	Sindromul senzitiv, ataxia, EMG inconstant și necaracteristic modificat, caracterul familial
	Boala Jakob-Creutzfeld	Sindromul psihic și în general simptomatologia neurologică complexă.

teriul genetic nu este valabil atunci cînd fenotipic bolnavul se prezintă similar cu DMP facio-scapulo-umerală.

Diferenţierea faţă de DMP distală Welander nu pune probleme deosebite.

Variantele neurogene se pretează la confuzii cu boala Charcot-Marie-Tooth, şi cu boala Kugelberg-Welander, dar în prima există tulburări de sensibilitate, viteza de conducere este subnormală, iar în cea de-a doua, afectarea distală lipseşte.

SINDROMUL TIP SCLEROZĂ LATERALĂ AMIOTROFICĂ

Sindromul tip scleroză laterală amiotrofică (SLA), definit prin amiotrofii distale şi semne piramidale, este cel mai elocvent exemplu de leziune bineuronală.

Termenul de sindrom este preferabil datorită heterogenităţii condiţiilor etiologice care pot determina apariţia simptomelor definitorii.

Cadrul nosologic al SLA a cunoscut în ultimul timp substanţiale remanieri în raport cu definiţia sa clasică.

Spre deosebire de alte afecţiuni ale neuronului motor, unde leziunile supraspinale constante din punct de vedere anatomic, sînt private de expresie clinică, în sindromul SLA simptomele supraspinale pot constitui atît modalitatea de debut, cît şi fenomenele dominante în cursul evoluţiei clinice.

CLASIFICARE

1. Tipul sporadic al adultului (Charcot) cu variantele :
   (a) forma generalizată, clasică,
   (b) forma bulbară,
   (c) forma pseudo-polinevritică.
2. Tipul juvenil,
3. Tipul ereditar,
4. Complexul Guam (SLA-parkinsonism-demenţă).

Această clasificare (Radu, 1977) este motivată atît de criterii de ordin clinic, cît şi de particularităţi morfo-patologice.

ETIO-PATOGENEZA

Datele existente nu permit decît consideraţii speculative. Evident, amiotrofiile şi fasciculaţiile sînt consecinţele denervării ; mecanismul responsabil de geneza leziunilor degenerative neuronale este încă ignorat.

Ipoteza unui virus lent, invocată în special în forma clasică şi în complexul Guam, nu a fost decît indirect argumentată : particule de tip viral, localizate intermiofibrilar, niciodată intranuclear, au fost semnalate în biopsia musculară şi în neuroni (Oshiro şi col., 1976) ; totuşi , aceste modificări nu mai sînt regăsite după cultivarea *in vitro* a materialului respectiv. În schimb s-a raportat că serul bolnavilor cu SLA are o toxicitate evidentă asupra neuronilor normali în cultură, toxicitate care lipseşte serurilor provenind de la pacienţi cu alte afecţiuni denervative (Wolfgram şi Myers, 1973).

Se consideră că particulele de tip viral constituie de fapt modificări nespecifice, fiind observate în circumstanțe foarte diferite, de la polimiozite pînă la Kurù (Brody și col., 1971). În plus, nu s-a semnalat o compatibilitate imunologică între materialul corpuscular și serul bolnavilor respectivi.

Studiile biochimice ale mielinei centrale în SLA au relevat unele modificări interesante, prezente numai la nivelul corpilor neuronali și lipsind în axon : proteinele totale diminuează, iar electroforegrama pune în evidență o fracțiune masivă, care migrează în urma fracțiunii M ; în schimb, proteina bazică encefalitogenă nu este modificată (Palo și col., 1973).

^{3}H-Uridina este normal încorporată chiar în neuronii lezați, ceea ce înseamnă că nu există anomalii ale metabolismului ARN de tipul celor semnalate în afecțiunile virotice sau cu determinism genetic (Engel, 1969).

Studiul anticorpilor neutralizanți anti-polio și anti-parotidită epidemică nu a putut confirma nici o modificare semnificativă a titlurilor serice la bolnavii cu SLA față de populația generală (Lehrich și col., 1974).

ANATOMIA PATOLOGICĂ

Studiul morfometric al mușchiului nu a depistat leziuni de tip particular, aspectele fiind cele comune mușchiului denervat ; ca un indiciu al evoluției rapide sînt fibrele „target'', care frapează prin aspectul lor caracteristic și prin incidența lor superioară celei observate în alte amiotrofii spinale (Engel și Stonnington, 1974).

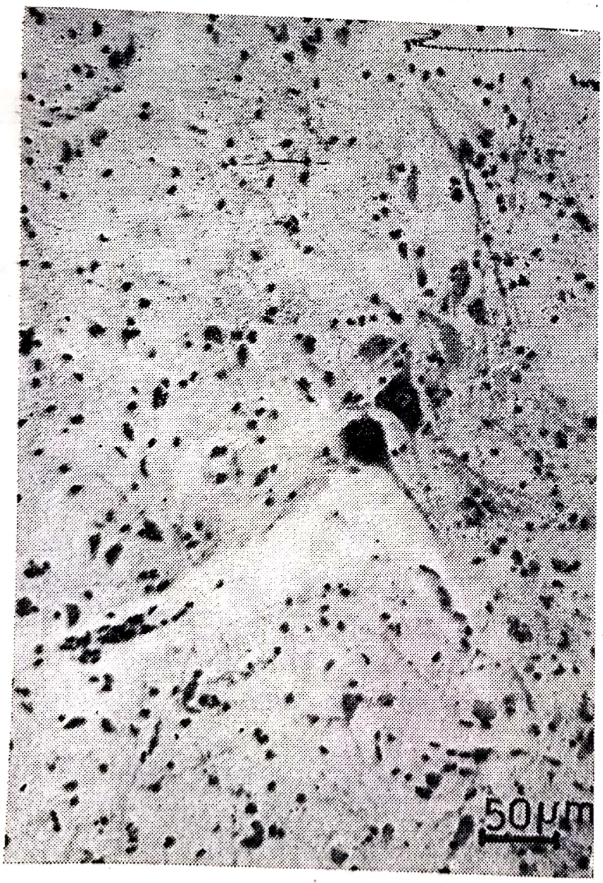


Fig. 78 — SLA, coloana Clarke : doi neuroni restanți într-o zonă depopulată neuronal (după Loyez).

Semnificative și particularizate sînt leziunile nevraxiale. Populația neuronală a cornului anterior este uneori aproape dispărută, eventualii neuroni restanți prezentînd leziuni degenerative variabile, în special depozite abundente de lipofuscină (Castaigne și col., 1971). Cornul posterior și căile senzitive sînt normale. La nivelul fasciculelor piramidale se observă leziuni demielinizante segmentare.

Există unele particularități lezionale definitorii pentru o anumită variantă de sindrom SLA. În tipul juvenil neuronii motori medulari prezintă incluziuni citoplasmatice conținînd ARN, niciodată semnalate în forma clasică a adultului, incluziuni diferite de cele descrise în amiotrofia spinală infantilă Werdnig-Hoffmann și de cele din observația unică raportată de Schochet și col. (1969). Aceste incluziuni sînt derivate ale substanței cromatofile, dar cromatoliza, incluziunile și degenerescența neuro-fibrilară nu constituie rezultante ale unui mecanism unic. Tipul juvenil se distinge și prin distribuția leziunilor neuro-fibrilare, mult mai frecvente în neuronii motori corticali decît în cei medulari sau bulbo-pontini.

Tipul familial se caracterizează prin degenerescența fasciculelor piramidale și spino-cerebeloase și prezența incluziunilor hialine în motoneuronii spinali (Hirano și col., 1967). Leziunile coloanei Clarke și ale căilor cerebeloase rămîn fără exteriorizare clinică (Dazzi și col., 1969).

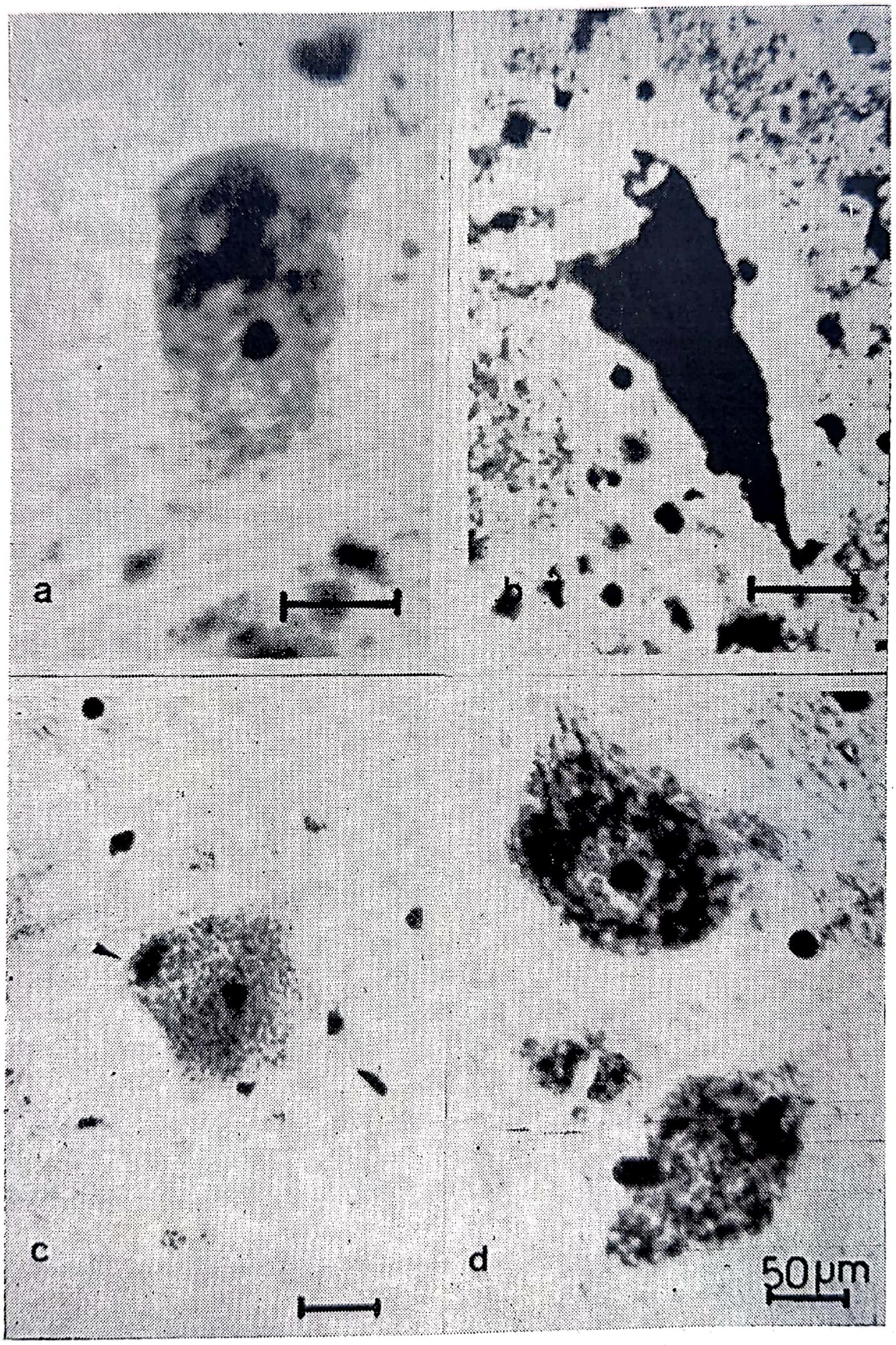


Fig. 79 a, b, c, d — a. Amiotrofie spinală infantilă Werdnig-Hoffmann : balonizare și cromatoliza unui neuron motor (Klüver Barrera) ; b) SLA : degenerescență neurofibrilară a unui neuron din cornul Ammon, circumscris de edem perineuronal și celule satelite (după Bodian) ; c. SLA : corpuscul eozinofil în neuronul motor spinal (hematoxilină — eozină) ; d. SLA : neuron motor degenerat în vecinătatea unuia relativ normal.

Recent Kazuro și col. (1972) au precizat structura incluziunilor observate în forma dominantă a SLA : un sîmbure central granular, electronodens, înglobat într-o masă hialină care se constituie ca un halou și din care emană filamente radiale. Histochimic s-a demonstrat prezența sfingomielinei. Argirofilia moderată a acestor structuri le diferențiază de incluziunile observate în boala Alzheimer, complexul Guam și parkinsonismul postencefalitic, apropiindu-le de corpii Lewy și de leziunile experimentale induse de colchicină și vinblastină (Wisniewski și col., 1970).

În forma recesivă s-au descris în cortexul motor incluzii PAS pozitive, cu o structură apropiată de corpii Lafora (Orthner și col., 1973).

Unul dintre argumentele majore în favoarea relațiilor dintre SLA și demența cu parkinsonism în complexul Guam, este prezența unui tip particular de degenerescență neurofibrilară, cu formare de corpi granulo-veziculari (Hirano și col., 1961). Studiile extensive inițiate din 1966 de Hirano și grupul său, au stabilit că leziunea cea mai frecventă, deși nu strict specifică, în complexul Guam este degenerescența neuro-fibrilară de tip Alzheimer, vizibilă în special în cornul Ammon ; acest tip lezional nu a fost niciodată observat în afecțiuni simptomatic apropiate (neuropatia de Jamaica, Kurù) sau aproape identice (SLA familial sau SLA la populația filipinează din Guam) ; dar a fost semnalat în unele cazuri de SLA din peninsula Kii (Yase și col., 1972).

Degenerescența neurofibrilară tip Alzheimer din complexul Guam nu apare niciodată asociată cu plăcile senile, așa cum se întîmplă constant în boala Alzheimer.

CADRUL NOSOLOGIC

TIPUL SPORADIC AL ADULTULUI (CHARCOT)

Atît în ceea ce privește aspectul clinic, cît și ritmul de evoluție, formulele sînt variate. Se admite (Espinosa și col., 1962) existența a trei forme distincte :

1. Forma generalizată clasică este cea mai frecventă. Dominată de simptomele consecutive leziunilor neuronului motor central, simptomatologia debutează la nivel brahial, evoluînd descendent ; în ultimă instanță afectează musculatura cu inervație bulbară, ceea ce explică evoluția sa relativ mai benignă. Semnele piramidale sînt evidente, hiperreflexia frapînd în contextul amiotrofiilor distale simetrice.

Bolnavul sesizează deficitul motor distal datorită inabilității de a executa mișcări fine de prehensiune și uneori, datorită faptului că nu mai resimte preferința pentru mîna cu care opera de obicei (ambidextrism paradoxal).

2. Forma bulbară. Este a doua în ordinea frecvenței și are o evoluție malignă.

Simptomatologia caracteristică vizează musculatura inervată de nervii cranieni bulbo-pontini : fasciculații ale limbii, modificări ale vocii, care devine gîfîită, surdă, uneori neinteligibilă ; tulburările de deglutiție sînt progresive și contribuie substanțial la slăbirea bolnavului (Chateau și col., 1968). Este demn de subliniat faptul că afectarea musculaturii inervate de facial este uneori depistabilă numai EMG, iar cea a musculaturii extrinsece a globului ocular, cu totul excepţională.

3. Forma pseudo-polinevritică este relativ atipică, simptomatologia fiind pur periferică pentru o lungă perioadă de timp (Alema şi col., 1967).

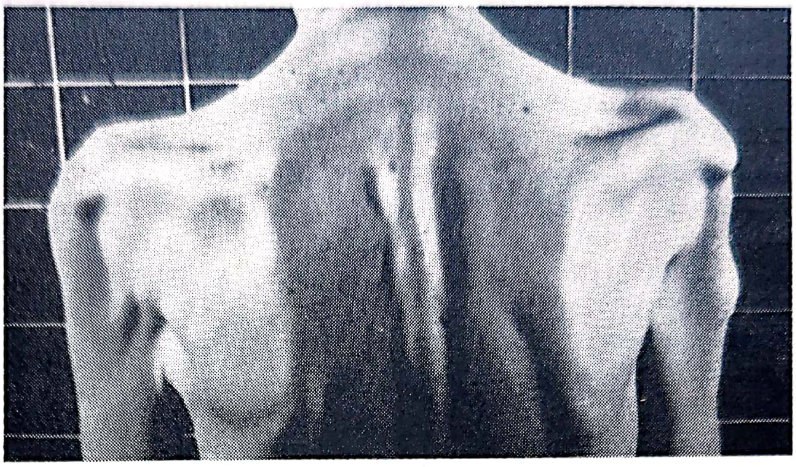


Fig. 80 — SLA : atrofia musculaturii paravertebrale.

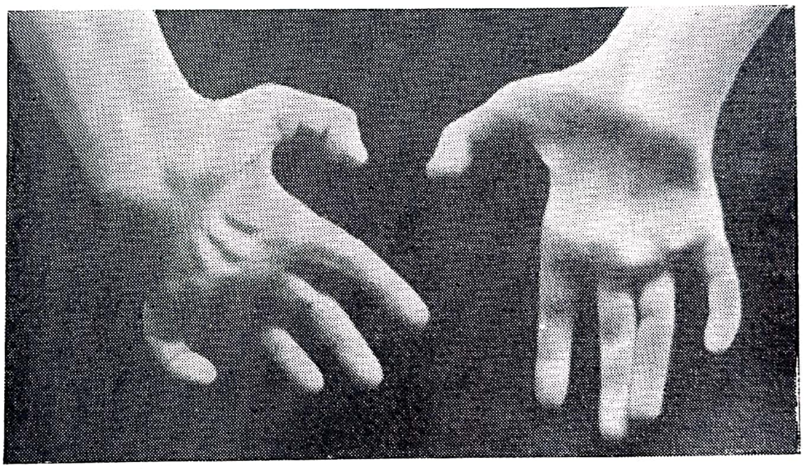


Fig. 81 — SLA : mînă simiană şi mînă de predicator.

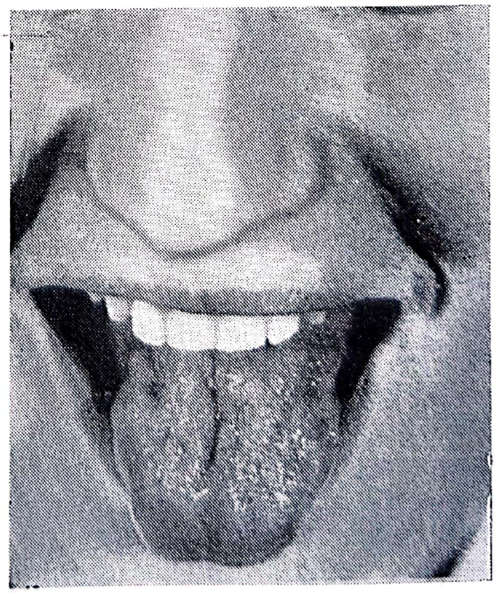


Fig. 82 — SLA : atrofia limbii.

Debutul este distal la membrele inferioare, simulînd pareza de sciatic popliteu extern, motiv pentru care confuzia cu amiotrofia peronieră Charcot-Marie-Tooth este foarte frecventă. Areflexia este caracteristică; la un moment dat apare o hiperreflexie tranzitorie, care deconspiră diagnosticul.

Afectarea sensibilității termo-algice descrisă de autorii clasici (Pierre Marie și col., 1923) este contestată de literatura modernă (Feller și col., 1966).

Un alt aspect aparent incompatibil cu o afecțiune sistemică, care frapează în forma pseudopolinevritică de SLA, este asimetria amiotrofiilor, semnalată aproape constant; un alt fapt indicativ pentru diagnostic este predominanța acestei forme la sexul feminin; în fine, s-au semnalat cazuri cu evoluție în pusee, care afectează succesiv alte grupe musculare.

Indiferent de forma clinică, reperele diagnostice constante rămîn amiotrofiile și fasciculațiile; uneori o hiperreflexie pe fondul unei amiotrofii chiar asimetrice, este sugestivă pentru SLA fără a mai necesita apariția simptomatologiei piramidale complete.

TIPUL EREDITAR

Semnalată de cîteva studii genetice atente (Ottonello și col., 1959; Thomson și Alvarez, 1968), individualitatea formei familiale a fost fundamentată pe criterii morfopatologice de Hirano și col. (1967), care o consideră un subgrup caracterizat prin degenerescența fasciculelor piramidale și spino-cerebeloase și incluziuni hialine în motoneuronii spinali. Leziunile căilor lungi sînt de tip demielinizant și, în ceea ce privesc cele spinocerebeloase, rămîn fără expresie clinică.

Incidența formelor familiale este apreciată în mod foarte variat, dar cifra maximă raportată nu depășește 12% într-o serie neselecționată de cazuri (Haberlandt, 1964). Riscul empiric de îmbolnăvire a fost estimat la 50% pentru fii și 30% pentru frați.

Brownell și col. (1970), analizînd o serie largă de cazuri publicate în literatură, conclud că sintropia SLA-demență, cel puțin sub raportul aspectelor anatomice, poate fi considerată o formă tranzițională spre boala Creutzfeld-Jakob. Se disting două variante: infantilă, cu caracter autosomal recesiv (Staal și Bots, 1969) și dominantă, neasociată cu demența, dar cu unele particularități morfopatologice.

MORFOPATOLOGIE

Forma dominantă este caracterizată morfopatologic de incluziuni hialine (Hughes și Jerrome, 1971) și afectarea coloanei Clarke și demielinizări ale cordoanelor posterioare și ale fasciculelor spinocerebeloase (Metcalf și Hirano, 1971), iar forma recesivă prin incluzii similare corpilor Lafora (Orthner și col., 1973).

Un aspect interesant al tipului familial este asocierea sa cu demența, sintropie care poate fi considerată o formă intermediară între tipul clasic și tipul Guam. Pinsky și col. (1975) raportează o asemenea sintropie într-o familie canadiană. Demența poate fi în aceeași familie segregată de SLA, ultima avînd caracter dominant (Finlayson și col., 1973).

TIPUL JUVENIL

Apariţia SLA la copil şi tînăr este excepţională, cazurile sporadice de SLA infantil sau juvenil constituind observaţii privilegiate. Într-o serie de 111 cazuri, exista doar unul singur cu debutul sub vîrsta de 30 de ani (Friedman şi Freeman, 1950).

Din numărul restrîns de observaţii rezumate în cîteva studii de sinteză (Van Bogaert, 1925; De Barsy şi Mouchette, 1966; Arnoult şi col., 1967; Chateau şi col., 1968) se pot intui unele particularităţi foarte interesante ale acestei forme:

1. Predominanţa simptomatologiei bulbo-pontine (pareze centrale de facial şi surditate) şi, prin contrast cu forma bulbară a adultului, evoluţie lentă, uneori de 1—2 decade.
2. Impurificarea simptomatologiei cu elemente cerebeloase sau extrapiramidale, ceea ce determină pe unii (Van Bogaert, 1925; De Barsy şi Mouchette, 1966) să se întrebe dacă aceşti bolnavi nu reprezintă cazuri de eredo-ataxie Friedreich, în care sindromul cordonal şi cerebelos sînt dominate de disfuncţia motorie, ajunsă în avantscena tabloului clinic.

Acestui grup trebuie să i se ataşeze şi aşa zisa paralizie bulbară progresivă Fazio-Londe, ca şi alte observaţii sporadice (Paulian, 1922) de „paralizie bulbară infantilă".

Particularităţile clinice exprimă în fond pe cele morfologice şi împreună confirmă individualitatea clinico-genetică a tipului juvenil de SLA. Faptul că în tipul juvenil leziunile neurofibrilare predomină în neuronii corticali şi bulbo-pontini indică diferenţe de ordin metabolic, de altfel demonstrate la nivelul membranei mielinice (Cognazzo şi Martin, 1970).

COMPLEXUL SLA-PARKINSONISM — DEMENŢĂ DIN INSULA GUAM

Studiile sistematice ale lui Kurland şi Mulder, iniţiate în 1954, au semnalat o prevalenţă impresionantă a SLA şi a unui tablou clinic definit de parkinsonism şi demenţă, la indivizii aparţinînd populaţiei autohtone Chamorros din insula Guam. Prevalenţa SLA la aceşti indivizi este de 100 de ori mai mare decît cea înregistrată în orice altă zonă a globului, pentru care există date statistice.

Comunitatea patogenică a SLA şi a complexului parkinsonism-demenţă este sugerată de homocronologia debutului, de predominanţa la sexul masculin, dar mai ales de coincidenţa celor două afecţiuni la acelaşi individ, coincidenţă care depăşeşte probabilistic cu mult simpla coincidenţă (Hirano şi col., 1961). Alte focare în care prevalenţa SLA se cifrează la valori de ordinul 10^{-5} sînt peninsula Kii şi unele regiuni din Noua Guinee, unde însă nu se asociază cu parkinsonism sau demenţă. Pe de altă parte, nu s-a putut demonstra o prevalenţă crescută a altor afecţiuni ale unităţii motorii în aceste zone.

Receptivitatea indivizilor de alte rase la complexul Guam este discutabilă. S-au raportat tablouri clinice apropiate la filipinezii din zonă şi chiar din insula Taiwan, dar leziunile morfopatologice nu sînt de tipul degerescenţei neurofibrilare, atît de caracteristică complexului Guam (Matsumoto şi col., 1972).

În comparaţie cu forma clasică, complexul Guam sau doar SLA tip Guam au o evoluţie mai lentă şi debutează la vîrste mai tinere, semnele piramidale precedînd întotdeauna pe cele bulbare (Elizan şi col., 1966 b). Durata de viaţă este de 4,2 ani pentru SLA pură, 3,8 ani pentru asociaţia parkinsonism-demenţă şi 4,5 ani pentru cazurile prezentînd întregul complex (Hirano şi col., 1961).

SINDROMUL TIP SLA CONTEXTUAL ALTOR AFECŢIUNI DEGENERATIVE

Într-o formă mai mult sau mai puţin completă, sindromul SLA poate constitui componenta unor afecţiuni cu individualitate clinico-genetică ; în aceste condiţii nu se poate vorbi de forme de trecere, întrucît acestea nu-şi justifică autonomia genetică.

SLA ŞI DEGENERESCENŢELE SPINO-CEREBELOASE

Asemenea posibilitate a fost evocată de impuritatea simptomatică a SLA infantile, de obicei hibridă. Există puţine observaţii clinice dublate de studiile morfologice, dar ele au demonstrat sistematic nu numai rarefacţia populaţiei de motoneuroni spinali, ci şi leziuni ale căilor spino-cerebeloase (Lelong şi col., 1941). Este dificil de explicat de ce leziuni similare observate în forma clasică, rămîn fără exteriorizare clinică.

SLA ŞI BOALA CREUTZFELD-JAKOB

Forma „amiotrofică'' (Garcin şi col., 1963) a acestei afecţiuni degenerative, include un sindrom SLA, manifest prin componenţa sa periferică, leziunile, ca şi simptomatologia piramidală, fiind absente sau foarte discrete (Sigwald şi col., 1967 ; Chateau şi col., 1968). Myrianthopoulos şi col. (1962) remarcă faptul că, în general, debutul acestei sintropii este în maniera SLA, cu evoluţie însă suspect de benignă ; ulterior survine simptomatologia extrapiramidală şi demenţa, care precipită evoluţia. Autorii se întreabă în mod justificat, dacă nu este vorba de două afecţiuni fortuit coincidente la acelaşi bolnav, ceea ce ţinînd cont de raritatea cazurilor, nu pare deloc imposibil.

TESTE PARACLINICE DE DIAGNOSTIC

Metodele paraclinice atestă substratul denervativ al amiotrofiilor.

EMG se distinge printr-o activitate bioelectrică spontană intensă, dominată de fasciculaţii.

Traseul în contracţie voluntară nu atinge interferenţa, iar parametrii potenţialelor de unitate motorie sînt mult deasupra limitelor superioare ale normalului. Traseele sînt intens sincronizate.

Conductibilitatea prin fibrele motorii şi senzitive este întotdeauna normală.

Enzimograma serică este normală sau nesemnificativ modificată.

Biopsia musculară tipic neurogenă, abundă în fibre target.

Unele anomalii ale funcţiei pancreatice raportate sporadic de literatură, nu au fost confirmate.

Diagnosticul pozitiv este sugerat de amiotrofiile asociate hiperreflexiei și semnelor piramidale, sau în orice caz, supraspinale. O problemă mai dificilă o ridică forma pseudopolinevritică, dar apariţia la un moment dat a hiperreflexiei și normalitatea vitezei de conducere motorie, sînt elemente decisive pentru diagnosticul de SLA.

Diagnosticul diferențial. În condiţiile unui compartiment paraclinic specializat, diagnosticul diferenţial este simplu.

Diagnosticul diferențial exterior cadrului sindromului SLA include:

— diferențierea SLA de numeroase fenocopii induse de spondiloza cervicală, coasta cervicală, mielopatia vasculară, fenocopii cu prognostic mult mai favorabil;

— compresiunile medulare determină spasticitate, dar rareori amiotrofii distale și modificări EMG; în plus, există simptomele care permit un diagnostic de nivel;

— fasciculațiile benigne constituie adesea o falsă alarmă, sînt generalizate, predomină proximal, sînt mai frecvente și mai regulate decît cele maligne; cedează adesea după terapie calcică, după normalizarea funcției tiroidiene sau eliminarea unor excitante;

— polineuropatiile motorii mimează forma pseudopolinevritică, dar nu implică semne piramidale, avînd în schimb valori subnormale ale conductibilității motorii;

— paraplegia luetică Erb este astăzi excepțională și testele serologice sînt edificatoare;

— procesele amiotrofice distale miogene, indiferent de natură, se diferențiază EMG (miotonie, DMP distale). Există numeroase confuzii la debut între SLA și distrofia miotonică;

— miastenia rămîne opozantul principal al formei bulbare a SLA: reacția la anticolinesterazice, EMG și absența amiotrofiilor nu justifică numeroasele confuzii;

— scleroza multiplă (forma amiotrofică), boala Jacob — Creutzfeld se diferențiază clinic și EMG;

— leucodistrofiile (Pelizaeus-Merzbacher în special) și parapareza Strümpell-Lorraine pot simula cazurile rare de SLA juvenil sau familial.

Evoluția și prognosticul variază în funcție de forma clinică și diferă net între SLA degenerativ și fenocopiile sale, în ultima eventualitate afecțiunea de fond fiind cea care determină prognosticul.

Evoluția durează între 2 și 8 ani, dar se cunosc și cazuri care au depășit 10 ani. Într-un studiu analitic atent al datelor din literatură, Ramelli (1970) citează cazuri cu evoluția foarte benignă (26 ani). Tipul familial dominant și forma bulbară, au un prognostic mai defavorabil; apariția fenomenelor bulbare în formele cu debut pur spinal, constituie un indice de precipitare a evoluției. Forma bulbară evoluează rapid (durata medie de viață 2,5 ± 1,4 ani), forma clasică mai lent (4,7±3,4 ani) (Shigemitsu, 1972).

Hirano și col. (1967), într-un studiu statistic pe o largă cazuistică, au conclus că forma Guam debutează mai precoce, dar evoluează relativ mai bening, în comparație cu tipul clasic.

Ritmul de evoluție nu este uniform: studii de electromiografie cantitativă au demonstrat că ritmul în care populația de unități motorii descrește, este mult mai rapid în stadiile inițiale decît în cele finale ale afecțiunii (Brown și Jaatoul, 1974).

TRATAMENT

Nu există încă o terapie cu rezultate concludente.

SINDROMUL ARTROGRIPOTIC

Sindromul artrogripotic este un complex simptomatic caracterizat prin blocări articulare congenitale, aspecte dismorfice variate și amiotrofii adiacente articulațiilor blocate.

MORFOPATOLOGIA

Studiile morfologice au precizat substrate lezionale antinomice pentru fenotipul artrogripotic: denervarea și distrofia.

Leziunile neurogene sînt vizibile la nivel muscular sub forma unei atrofii globale și neselective a fasciculelor musculare (Brandt, 1947; Lamy și col., 1965). Radu și col. (1968) au insistat asupra aspectului fetal al fibrelor din aceste biopsii, semnalînd prezența miotubilor. Caracterul fascicular al leziunilor este însă puțin vizibil.

Hiperplazia colagenului perimisial este frapantă, unii autori (Cordier și col., 1952; Hariga și col., 1963), considerînd-o leziunea primară.

Frecvența deosebită a fusurilor neuro-musculare a fost constant semnalată, chiar în zone de mușchi distrus, fără ca fenomenul să beneficieze de o explicație satisfăcătoare (Laroche și Richard, 1965; Turpin și col., 1966).

În cazurile studiate autopsic se constată o depopulare neuronală în zona cornului anterior (Fowler, 1959; Radu și col., 1968). Neuronii restanți prezintă leziuni cromatolitice, vacuolizări și picnoză.

Proliferarea micro- și astroglială este evidentă (Drachman și Banker, 1961).

Leziunile supraspinale de tip hidrocefalie, agenezia corpului calos sau a vermisului, glioza pontopedunculară, demielinizări ale tractului corticospinal, au fost semnalate în numeroase dintre cazurile studiate (Laroche și Richard, 1965).

Leziunile miogene sînt similare celor descrise în distrofiile musculare (Pearson și Fowler, 1963) și corespund constant normalității rahisului.

ETIOPATOGENEZA

Mecanismul denervativ a fost parțial demonstrat de Drachman și Coulombre (1962), care reproduc blocările articulare, dar nu și leziunile musculare, prin curarizarea cronică a embrionului de pasăre.

Determinismul miogen este disputat între partizanii lezionării primitive a elementelor contractile (Pearson și Fowler, 1963), și cei care consideră sinteza excesivă de colagen, expresie a abolirii unui mecanism supresor, ca defect primordial (Hariga și col., 1963; Ionășescu și col., 1970).

Implicațiile genetice în determinismul sindromului artrogripotic au fost examinate de Becker (1966), care menționează că doar 100 din cele 700 cazuri cunoscute, aveau un caracter familial. Analiza acestei cazuistici pledează pentru o genă pleiomorfă recesivă autosomală; polimorfismul intrafamilial și numeroasele cazuri fruste indică o expresivitate incompletă și o penetranță mare, iar abundența cazurilor sporadice pledează pentru o rată mutațională înaltă.

Pearson și Fowler (1963) admit, numai pentru forma miogenă, un determinism genetic. Salviloi (1962) consideră forma neurogenă a sindromului artrogripotic ca o fetopatie; factorul disembrioplazic își exercită efectele patogene foarte precoce, în primele 20 de săptămîni, afectînd două dintre foițele embrionare, ecto- și mezodermul, rezultînd forma neurogenă și respectiv miogenă a sindromului.

SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ

Aspectul fenotipic este foarte caracteristic, copilul amintind pe Pinocchio prin rigiditatea sa produsă de gripozele articulare.

Mișcările fetale sînt slabe sau imperceptibile.

Gripozele articulare nu sînt simetrice și pot afecta orice articulație, determinînd de obicei o semianchiloză în flexie. Articulațiile mici (degete, intervertebrale) sînt excepțional afectate (Labrune și Lefebvre, 1963).

Amiotrofiile sînt constante, de intensitate variabilă și adiacente articulațiilor gripotice; ele sînt efectul inutilizării grupelor musculare respective.

Leziunile cutanate constau în infiltrarea tegumentelor, care au aspect și consistență cartonată, sau din contra, din atrofie dermică; sînt frapante palmurile axilare sau interdigitale, pterigium coli și cutix laxa.

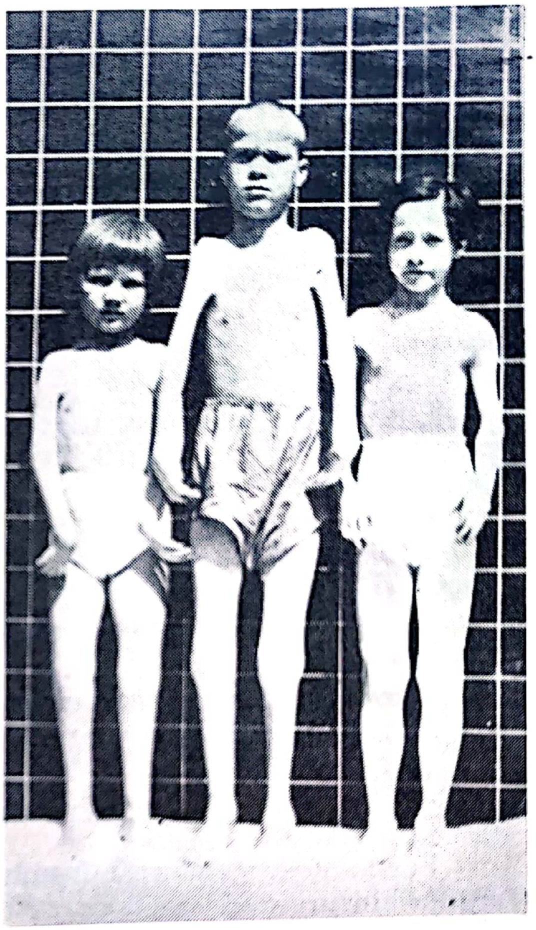


Fig. 83 — Arteriogripoză multiplă congenitală; aspecte fenotipice variate ca grad de expresivitate.

Elementele dismorfice cele mai diverse (polidactilie, hipertelorism, micro- sau hidrocefalie, picior strîmb, angioame, agenezii musculare, criptorhidie) completează tabloul clinic.

Alte simptome neurologice (abolirea zonală a reflexelor, oftalmoplegie) sînt apariții întîmplătoare.

TESTE PARACLINICE DE DIAGNOSTIC

EMG atestă fondul neurogen sau miogen al leziunilor musculare și tranșează apartenența patogenică a cazului (Turpin și col., 1966), dar uneori, ele nu sînt suficient de tranșante din cauza prezenței unor largi zone de silențiu electric, coincizînd cu regiunile de maximă expresie lezională (Radu familial și numeroasele cazuri fruste indică o expresivitate incompletă și o penetranță mare, iar abundența cazurilor sporadice pledează pentru o rată mutațională înaltă.

Pearson și Fowler (1963) admit, numai pentru forma miogenă, un determinism genetic. Salviloi (1962) consideră forma neurogenă a sindromului artrogripotic ca o fetopatie; factorul disembrioplazic își exercită efectele patogene foarte precoce, în primele 20 de săptămîni, afectînd două dintre foițele embrionare, ecto- și mezodermul, rezultînd forma neurogenă și respectiv miogenă a sindromului.

SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ

Aspectul fenotipic este foarte caracteristic, copilul amintind pe Pinocchio prin rigiditatea sa produsă de gripozele articulare.

Mișcările fetale sînt slabe sau imperceptibile.

Gripozele articulare nu sînt simetrice și pot afecta orice articulație, determinînd de obicei o semianchiloză în flexie. Articulațiile mici (degete, intervertebrale) sînt excepțional afectate (Labrune și Lefebvre, 1963).

Amiotrofiile sînt constante, de intensitate variabilă și adiacente articulațiilor gripotice; ele sînt efectul inutilizării grupelor musculare respective.

Leziunile cutanate constau în infiltrarea tegumentelor, care au aspect și consistență cartonată, sau din contra, din atrofie dermică; sînt frapante palmurile axilare sau interdigitale, pterigium coli și cutix laxa.

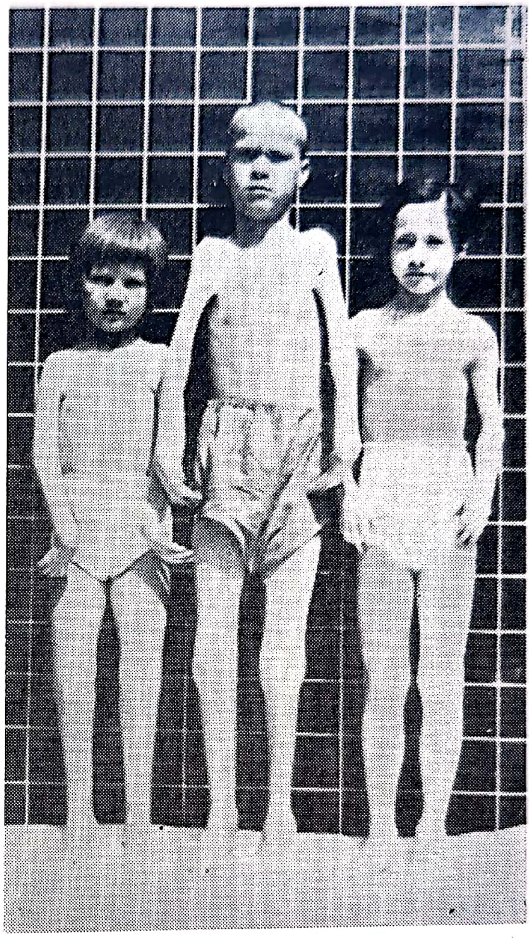


Fig. 83 — Arteriogripoză multiplă congenitală; aspecte fenotipice variate ca grad de expresivitate.

Elementele dismorfice cele mai diverse (polidactilie, hipertelorism, micro- sau hidrocefalie, picior strîmb, angioame, agenezii musculare, criptorhidie) completează tabloul clinic.

Alte simptome neurologice (abolirea zonală a reflexelor, oftalmoplegie) sînt apariții întîmplătoare.

TESTE PARACLINICE DE DIAGNOSTIC

EMG atestă fondul neurogen sau miogen al leziunilor musculare și tranșează apartenența patogenică a cazului (Turpin și col., 1966), dar uneori, ele nu sînt suficient de tranșante din cauza prezenței unor largi zone de silențiu electric, coincizînd cu regiunile de maximă expresie lezională (Radu și col., 1968). EMG se menține nemodificată pentru lungi perioade de timp în cazurile neurogene, atestînd stabilitatea procesului.

Biopsia musculară este informativă, în special pentru tranșarea patogenezei.

Enzimograma serică se modifică discret numai la cazurile miogene.

Radiologia demonstrează normalitatea raporturilor între suprafețele articulare.

DIAGNOSTICUL POZITIV

Gripozele articulare, caracterul congenital al afecțiunii, normalitatea radiologică și raritatea factorului genetic sînt sugestive pentru diagnostic.

Diagnosticul prenatal este radiologic posibil; investigația se impune dacă mișcările fetale lipsesc, evitîndu-se astfel complicații intra partum (Turpin și col., 1966).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Limitele sindromului artrogripotic sînt largi și numeroase malformații osoase se pretează la confuzii; criteriul radiologic este extrem de informativ: raporturile intraarticulare sînt normale în artrogripoză.

Distrofiile musculare congenitale sînt în relație cu forma miogenă.

Miozita osificantă progresivă poate induce fenocopii de sindrom artrogripotic (Radu și col., 1970), dar lipsește în primul rînd caracterul congenital al leziunilor. O altă sursă de fenocopii este boala amniotică Ombredanne.

Artrozele de cele mai diverse etiologii sînt simplu de eliminat.

Unele sindroame dismorfice (sindromul Bonnevie-Ullrich) se diferențiază atît clinic cît și cariologic.

EVOLUȚIE NATURALĂ ȘI PROGNOSTIC

Forma neurogenă a sindromului artrogripotic este de obicei staționară. Terapia chirurgicală ameliorează net prognosticul.

Forma miogenă a sindromului are însă tendința spre agravare progresivă și această evolutivitate constituie un argument suplimentar în favoarea relațiilor dintre artrogripoza miogenă și distrofiile musculare congenitale.

TRATAMENT

Deblocarea articulațiilor prin diverse tehnici ortopedico-chirurgicale ameliorează funcțional segmentele respective, cu condiția ca amiotrofiile să permită mișcările active.

BIBLIOGRAFIE

(1) Aberfeld, D. C., Namba, T. — *Arch. Neurol.* (*Chic.*) 20 : 253—256 (1969)
(2) Adachi, M., Torii, J., Sher, J., Ratinoff, E., Aronson, S. N., Lapovsky, A. — *J. neurol. Sci.*, 13 : 13—25 (1971)
(3) Alberca, R., Montero, C., — *Archiv. Neurobiol.*, 36 : 3—14 (1973)

(4) Albuquerque, E. V., Schuh, F. T., Kauffman, F. C., — *Pflügers Arch. Fur. J. Physiol.*, 328 : 36—50 (1971)

(5) Albuquerque, E. V., Warhick, J. E., Tasse, J. R., Sanssohe, F. M. — *Exp. Neurol.*, 37 : 607—634 (1972)

(6) Alema, G., Brusa, A., Pastorino, P. Sacco, G. — *J. neurol. Sci.*, 4 : 241—257 (1967)

(7) André, J. M., André, M., Floquet, J., Tridon, P., Arnould, G. — *Ann. Med. Nancy*, 11 : 925—938 (1972)

(8) Arnould, G., Tridon, P., Laxenaire, I. M., Pecard, L., Weber, M., Brichet, B., — *Revue d'O.N.U.*, 40 : 158—161 (1967)

(9) Axellson, L., Thesleff, S. — *Acta Physiol., Scand.*, 147 : 178—193 (1959)

(10) Becker, P. E. — In : Humangenetik, pp. 343 — 347. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg—New York (1966)

(11) Becker, P. E. — Paramyotonia congenita (Eulenburg), G. Thieme, Stuttgart (1970)

(12) Beckmann, R., Manz, F., Moser, H. — *Mschr. Kinderheilk.* 118 : 41—44 (1970)

(13) Belmar, J., Eizaguirre, C. — *J. Neurophysiol.*, 29 : 425—441 (1966)

(14) Boman, K., Meurman, T. — *Acta Neurol. Scand.*, 43 : 489—498 (1967)

(15) Brandt, S. — *Acta Paediat.*, 34 : 365—381 (1947)

(16) Brody, J. A., Hirano, A., Scott, M. — *Neurology (Minneap.)*, 21 : 528—536 (1971)

(17) Brown, W. F., Jaatoul, N. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 30 : 242—248 (1974)

(18) Brownell, B., Oppenheimer, D. R., Trevor-Hughes, J. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 33 : 338—358 (1970)

(19) Buchthal, F., Olsen, P. Z. — *Brain*, 93 : 15—30 (1970)

(20) Buchthal, F. — In : Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology, 16. B. p., 63 (A. Remond, Ed.) Elsevier, Amsterdam (1973).

(21) Buscaino, G. A., Paolozzi, C. — *Acta neurol. (Napoli)*, 18 : 373—382 (1973)

(22) Castaigne, P., Cambier, J., Escourolle, R., Brunet, P. — *J. neurol. Sci.*, 13 : 125—135 (1971)

(23) Chateau, R., Groslambert, R., Perret, J. — Les états frontières de la sclérose latérale amyotrophique, Masson, Paris (1968)

(24) Cognazzo, A., Martin, L. — *Europ. Neurol.*, 3 : 211—1230 (1970)

(25) Cordier, J., Lőwenthal, A., Radermecker, M. A., Van Bogaert, L. — *Acta Neurol. Psychiat. Belg.*, 52 : 422—432 (1952)

(26) Dazzi, P.L.D., Finizio, F.S. — *Giornale Psichiat. Neuropat.*, 96 : 299—337 (1969)

7) De Barsy, A. M., Mouchette, R., — *Encéphale*, 41 : 45—51 (1967)

8) De Recondo, J. — *Ann. Anat. Pathol.*, 18 : 211—234 (1973)

9) Drachman, D. B., Banker, B. O. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 5 : 77—93 (1961)

(30) Drachman, D. B., Coulombre, A., — *Lancet*, 2 : 523—526 (1962)

(31) Drachman, D. B., Murphy, S. R., Higan, M. P., Hills, J. R. — *Arch. Neurol. (Chic.)* 16 : 14—24 (1967)

(32) Dubowitz, V.—*Brain*, 87 : 707—718 (1964)

(33) Dubowitz, V., Brooke, M. H., Neville, H. E. — Muscle biopsy : a modern approach. W. B. Saunders Company Ltd. London-Philadelphia Toronto (1973)

(34) Elizan, S. M., Chen, K.M.S., Mathai, K. V., Dunn, D., Kurland, L. T. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 14 : 347—355 (1966)

(35) Elizan, S. M., Hirano, A., Abrams, B. M., Need, R. L., Nuis, C., Kurland, L. T. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 14 : 356—368 (1966)

(36) Emery, E. S., Fenichel, G. H., Eng, G. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 18 : 129—133 (1968)

(37) Emery, A.E.H., Hausmanowa-Petrusewcz, I., Davie, A.M., Holloway, S.E., Skinner, R., Borkowska, J. — *J. neurol. Sci.*, 29 : 83—94 (1976)

(38) Emery, A.E.H., Davie, A.E., Holloway, S., Skinner, R. — *J. neurol. Sci.*, 30 : 375—384 (1976)

(39) Engel, A. G., Angelini, C., Gomez, M. R. — *Mayo Clin. Proc.*, 47 : 377—388 (1972)

(40) Engel, A. G., Stonnigton, N. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 228 : 68—88 (1974)

(41) Engel, W. K., Foster, J. B., Hughes, B. P., Huxley, H. E., Mahler, R. — *Brain*, 84 : 167—185 (1961)

(42) Engel, W. K. — In : Motor neurone diseases pp. 218—234, Grune & Stratton, Philadelphia (1969)

(43) Espinosa, R. E., Okihiro, M. M., Mulder, P. W., Sayre, G. P. — *Neurology (Minneap.)*, 12 : 1—8 (1962)

(44) Feigenbaum, J. A., Munsat, T. L. — *Bull. Los Angeles Neurol.* Soc., 35 : 47—57 (1970)

(45) Feller, T. G., Robert, E. J., Martin, G., Netsky, Y. — *Virginia Med. Month.*, 93 : 328—335 (1966)

(135) Welander, L. — *Acta med. Scand.*, 141 : 1—124 (1951)
(136) Welch, K. M. A., Goldberg, D. M. — *Neurology (Minneap.)*, 22 : 697—702 (1972)
(137) Wisniewski, H., Terry, R. D., Hirano, A. — *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 29 : 163—176 (1970)
(138) Wohlpart, G., Fey, J., Elliasson, S. — *Acta Psychiat. Neurol. Scand.*, 30 : 395—406 (1955)
(139) Wolfgram, F., Myers, L. — *Science*, 179 : 579—580 (1973)
(140) Zellweger, H., McCormic, W. F. — *Helvet. paediat. Acta*, 23 : 643—649 (1968)
(141) Zellweger, H., Schneider, H. J., Schuldt, D. R., Mergner, W. — *Helvet. paediat. Acta*, 24 : 92—105 (1969)
(142) Zilkha, K. J., Payling-Wright, G. — *Proc. roy. Soc. Med.*, 55 : 1028—1030 (1962)
(143) Yase, Y., Matsumoto, N., Azuma, K., Nakai, Y., Shiraki, H. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 27 : 118—128 (1972)

MIOPATIILE ENDOCRINE

Țesutul muscular reprezintă un receptor de prim ordin, metabolismul muscular fiind în mod evident modulat hormonal. Intensitatea efectelor diverselor sisteme endocrine asupra metabolismului muscular este foarte variată ; hormonii tiroidieni, paratiroidieni și corticosuprarenali imprimă o amprentă funcțională mult mai netă decît alte secreții endocrine.

Patologia musculară de cauzalitate endocrină poate fi sistematizată, în funcție de natura dereglării relațiilor dintre organul secretor și receptorul muscular, în următoarele categorii :

(1) Miopatiile endocrine, secundare dereglajului hormonal ;

(2) Sindroame mio-endocrine, corelate unei simptomatologii musculare preexistente, exacerbată dar nu determinată endocrin (sindromul miastenic hipertiroidian) ;

(3) Manifestări endocrine asociate afecțiunilor neuro-musculare primitive (sindromul endocrin al distrofiei miotonice).

MIOPATIILE TIROIDIENE

MIOPATIA TIROTOXICĂ CRONICĂ

Ramsay (1974) accentuează frecvența simptomatologiei EMG și a modificărilor biopsice la bolnavii cu tirotoxicoză, deși simptomatologia clinică este frecvent trecută cu vederea ; totuși, astenia reprezintă unul dintre simptomele definitorii ale hipertiroidismului.

Etiopatogeneza. Satoyoshi și col. (1963) au semnalat reducerea *pool*-ului ATP în musculatra pacienților cu miopatie tirotoxică.

Este stabilit faptul că tiroxina în exces are efecte negative asupra energogenezei celulare. Stocker și col. (1968) consideră pe prim plan efectul decuplant al hormonului ; Smith (1964) postulează posibilitatea stimulării căilor energogenetice extramitocondriale, cu randament energetic de numai 30% din cel al fosforilării oxidative ; în fine, s-a incriminat un mecanism axat pe modificări în metabolismul catecolaminelor : tiroxina induce activarea sistemului adenilciclazei (Brody, 1966), care se comportă ca un receptor - adrenergic. Activarea excesivă a enzimei conduce la formarea de AMP în detrimentul ATP, cu două consecințe negative : activarea fosforilazei (și implicit, a glicogenolizei) și a lipazelor și diminuarea concentrației intracelulare de ATP. Efectul favorabil al propranololului constituie un argument favorabil acestei ipoteze.

Raportul dintre activitățile hexochinazei și enzimei de condensare, foarte constant în mușchiul mamiferelor, crește net în condițiile tirotoxicozei (Nolte și col., 1971), ceea ce ar putea constitui o indicație asupra modului neeconomic de utilizare a substratelor.

Faptul că TSH lipsește în sîngele acestor pacienți (Blum și col., 1967), iar LATS persistă chiar după vindecarea miopatiei (Kriss și col., 1964) indică o acțiune directă a tiroxinei aspra energogeticei musculare. Modelul experimental al miopatiei tirotoxice, realizat cu doze masive de tiroxină, prezintă analogii clinice și morfologice remarcabile cu boala umană (Zaimis, 1968).

Morfopatologia musculară. Incidența modificărilor morfologice depinde de durata evoluției : în primul an ele sînt prezente doar în jumătate din cazuri. Leziunile constau în vacuolizări și metaplazie lipidică (Satoyoshi și col., 1963 ; Ramsay, 1974). Coërs și col. (1959) au semnalat demielinizarea terminală în fibrele motorii.

Fibrele T_1 sînt mai intens și mai frecvent afectate, probabil datorită profilului lor oxidativ (Hoch, 1962), ceea ce implică și localizarea predominant proximală a deficitului motor, aceste grupe musculare fiind constituite în special din unități motorii tonice, lente.

Microscopia electronică a permis punerea în evidență a leziunilor mitocondriale, chiar și în mușchiul considerat normal în microscopia optică ; inițial organitele suferă modificări de tip swelling, urmate de degenerare microgranulară pînă la stadiul de corpi mielinici (Engel, 1966).

Simptomatologie. Miopatia tirotoxică este prin excelență proximală, simptomul de debut fiind fatigabilitatea, care, atunci cînd afectează și musculatura de inervație bulbară (16% din cazuri), simulează un tablou miastenic (Ramsay, 1974).

Crampele musculare sînt adesea foarte supărătoare, mai ales în condiții de efort.

Fasciculațiile sînt uneori vizibile, iar reflexele osteo-tendinoase sînt în permanență exagerate, constituind un element de diferențiere de distrofiile musculare și de confuzie cu SLA.

Disfonia, disfagia sînt rare.

E M G. Activitatea bioelectrică spontană se detectează sporadic (Ludin, 1969), iar traseele, abundînd în potențiale polifazice, sînt de obicei calificate ca „miogene" (Schutta și Armitage, 1969).

Reflexograma achiliană indică reducerea timpului de semirelaxare doar la 25% din pacienți ; totuși, caracterul individual al acestui parametru, deși îi limitează valoarea diagnostică, îl recomandă ca cel mai exact mijloc de urmărire a efectelor terapiei (Lawson și Weissbein, 1959).

Activitatea serică a CPK poate înregistra creșteri moderate.

Diagnosticul pozitiv. Impregnarea tirotoxică, scintigrafia și RIC, reducerea timpului de semirelaxare indică etiologia tirotoxică a unui tablou miopatic contradictoriu : fatigabilitate și hiperreflexie fără amiotrofii nete.

Diagnosticul diferențial. Fatigabilitatea și „astenia'' sugerează uneori miastenia; diferențierea de sindromul miastenic din cadrul hipertiroidismului este foarte dificilă: de obicei acesta nu presupune și leziuni morfologice constituite, iar EMG relevă o depresie la frecvențe medii de stimulare, cu sensibilitate precară la anticolinesterazice. Norris (1966) raportase o facilitare anormală a transmisiei sinaptice, tradusă printr-o potențare evidentă a răspunsului muscular evocat.

Glicogenozele sînt evocate de crampa în condiții de efort: se impun deci testări asupra variațiilor lactacidemiei.

Confuzii frecvente vizează SLA la debut; hiperreflexia nu coincide cu reducerea timpului de semirelaxare.

Distrofiile musculare progresive sînt ușor de eliminat atît clinic cît și paraclinic.

Evoluția și prognosticul depind de tratamentul disfuncției tiroidiene; de obicei nu există o miopatie reziduală.

Tratamentul. Propranololul ameliorează net simptomele musculare și normalizează reflexograma, fără a influența funcția tiroidiană.

PARALIZIA PAROXISTICĂ TIROTOXICĂ

Paralizia paroxistică sporadică este, în covîrșitoarea majoritate a cazurilor, asociată cu tirotoxicoza, fiind semnalată aproape exclusiv la populația japoneză (Engel, 1966): 8,2% dintre bărbații și 0,4% dintre femeile japoneze cu tirotoxicoză, manifestă și crize paretice paroxistice.

Din punct de vedere simptomatic și morfopatologic nu există diferențe față de forma familială. S-au semalat însă cîteva elemente particulare:

(1) K^+ interschimbabil este redus (Shizume și col., 1966), iar raportul $K^+_{(i)}/K^+_{(e)}$ crește brusc, proporțional cu intensitatea crizei (Shishiba și col., 1966).

(2) Acetazolamida precipită criza, deși în forma familială are un efect protector (Griggs și col., 1970).

Foarte probabil că substratul crizelor este reactivitatea anormală — determinată genetic — a receptorilor musculari la hormonul tiroidian. Aldosteronul sau variațiile calcemiei nu pot fi incriminate, iar determinări seriate de hormoni tiroidieni nu au fost încă efectuate. Se cunoaște însă un caz sporadic de paralizie paroxistică apărut în urma abuzului de tiroxină (Layzer și Goldfield, 1974).

PATOLOGIA MUSCULARĂ ÎN HIPOTIROIDISM

Sindromul Koher-Debré — Semelaigne reunește hipotiroidismul cu hipertrofiile musculare și cretinismul, fără fenomene miotonice; s-au descris și cazuri la adulți (Najjar și Nachman, 1965).

Spiro și col. (1970) au remarcat în biopsiile acestor bolnavi unele aspecte analoge celor observate în distrofia miotonică (fibre anulare, atrofie selectivă T_1); din punct de vedere ultrastructural, modificările nu sînt specifice (Afifi și col., 1974).

Sindromul Hoffman combină simptomatologia sindromului Koher-Debré-Semelaigne cu miotonia mecanică (Norris, 1966) și foarte probabil reprezintă doar o variantă extensivă a acestuia ; diferențele simptomatice depind probabil de gradul deficitului hormonal.

EMG nu pune în evidență și o miotonie electrică.

Totuși, relațiile miotoniei cu hormonul tiroidian sînt particulare : Norris și col. (1968), raportează cazul unui bărbat cu sindrom Hoffman, care prezenta tulburări de relaxare persistente, în ciuda terapiei hormonale substitutive eficace din alte puncte de vedere.

MIOPATIA HIPOTIROIDIANĂ

Simptomele cele mai frecvente sînt în ordine crampa, hipertrofia și miotonia, pe fondul unei fatigabilități permanente.

EMG relevă o bogată activitate de inserție care nu trebuie confundată cu miotonia electrică, excepțională dealtfel (Waldenstein și col., 1958). Miotonia mecanică fără replică bioelectrică („mounding phenomenon''), rezultă din creșterea rezistenței componentei vîsco-elastice a celulei musculare (Salick și col., 1968).

Parametrii potențialelor de unitate motorie sînt normali.

Reflexograma ahiliană este modificată în 80% din cazuri (Lambert și col., 1951 ; Ringquist, 1970). Este demnă de semnalat comportarea paradoxală a timpului de semirelaxare care continuă să crească cît timp terapia de substituție nu compensează complet carența hormonală endogenă.

Enzimograma serică înregistrează în 90% din cazuri augmentarea activităților CPK, iar Eckbom și col. (1966) o consideră cel mai fidetest diagnostic ; totuși, studiile izoenzimologice indică miocardul, nu mușchiul, ca sursă a excesului de enzimă circulantă (Sjöval și Voigt, 1964).

Morfopatologia este necaracteristică. Există o netă heterogenitate dimensională (20—120 μm), poate condiționată de un grad de atrofie selectivă T_1 (Spiro și col., 1970). Masele sarcoplasmatice abundă.

Rezumînd rezultatele studiilor morfologice asupra mușchiului în miopatia hipotiroidiană, Ramsay (1974) conclude că necroza focală, bazofilia și depozitele PAS pozitive subsarcolemice sînt leziunile dominante.

Nici din punct de vedere ultrastructural specificitatea lezională nu este mai pregnantă : frapează proliferarea sistemului sarco-tubular și ratatinarea mitocondrială (Godet-Guillain și Fardeau, 1970).

MIOPATIA HIPERPARATIROIDIANĂ

Indiferent de caracterul primitiv sau secundar al disfuncției endocrine, manifestările musculare sînt identice : oboseala, reducerea forței musculare în special la nivelul cvadricepsului, hiperreflexie osteo-tendinoasă, mișcări involuntare ale limbii (Malette și col., 1975).

Etiopatogeneza acestor simptome este incertă. Acțiunea directă a hormonilor paratiroidieni în exces asupra mușchiului, cu efecte lezionale, nu este încă demonstrată ; hipofosfatemia pare să exercite un efect direct asupra funcţiei contractile, independent de nivelul calcemiei şi al secreţiei paratiroidiene (Nagant de Deuxchaisnes şi Krane, 1967).

Acidoza hipocloremică nu pare incriminabilă, deoarece nu induce fenomene similare la bolnavii cu paralizie paroxistică hipokaliemică trataţi timp îndelungat cu acetazolamidă (Griggs şi col., 1970).

Datele de ordin EMG şi biopsic sînt discutabile, atît faptic cît şi interpretativ. Cape (1971) remarcă atrofie selectivă T_2 şi o hiperactivitate miofoscorilazică, dealtfel scontată. Godhue şi col. (1972) şi Malette şi col. (1975), corelînd aspectele morfopatologice cu rezultatele investigaţiilor electrologice, pledează pentru o neuropatie terminală.

Nu există încă date asupra funcţionării pompelor de Ca^{++} în acest muşchi, dar este intuibil că ele sînt deficitare şi aceasta ar explica hiperactivarea sistemului miofosforilazic, precum şi curiosul fenomen „loos of stamina", constînd în creşterea dificultăţilor de contracţie de la o tentativă la alta cu recuperare după o scurtă perioadă de repaus.

Este inexplicabil pentru ce asocierea sindromatică miopatie-osteomalacie-hipertensiune este mult mai frecventă în hiperparatiroidismul secundar (enteropatia glutenului, acidozele tubulare, stările postgastrectomie), decît în cel primar (Smith şi Stern, 1967).

AFECTAREA MUSCULARĂ ÎN PATOLOGIA SUPRARENALĂ

Simptomatologia musculară este nelipsită în toate tipurile de disfuncţii suprarenale. Fenomene paretice paroxistice au fost semnalate în sindromul Conn (Schwarzkopf şi Oeff, 1963), iar astenia din boala Addison este expresia efectelor modificărilor ionice asupra excitabilităţii musculare.

MIOPATIA STEROIDĂ

Consecinţa hipersecreţiei corticosuprarenale excesive sau indusă iatrogen, miopatia steroidă este cea mai frapantă manifestare miopatică în patologia suprarenaliană.

Etiopatogenie. Koski şi col. (1974) observă modificări funcţionale mitocondriale pe modelul experimental cu dexametazon: consumul de oxigen diminuează, în special în muşchiul rapid; oxidarea palmitatului era mai puţin afectată decît cea a hidroxibutiratului, piruvatului sau glucozei. Modificările sînt reversibile. Autorii consideră că punctul de atac al corticoizilor nu este catena respiratorie în ansamblu, ci cîteva enzime-cheie. Agresivitatea derivaţilor fluoruraţi este deosebită (Faludi şi col., 1964).

Morfopatologia musculară se distinge printr-un tablou „miogen", conturat de necroza focalizată şi axializarea nucleilor (Braun şi col., 1965). Reacţia inflamatorie interstiţială nu aparţine niciodată miopatiei cortizonice, ci miopatiei lupice, reumatoide sau polimiozitei, care au impus terapia steriodă.

Din punct de vedere histoenzimatic se reţine constanţa atrofiei T_2 (Prineas şi col., 1968 Pleasure şi col., 1970), semnalată şi în modelul experimental (Stern şi col., 1972). Este interesant că între atrofia T_2 şi datele electrofiziologice, care canfirmă afectarea preferenţială a fibrelor musculare rapide (Gruener și Stern, 1972), există o optimă corelație, dar aceste realități paraclinice contravin aspectului clinic.

Simptomatologia este de miopatie proximală, cu debut pelvian și respectarea îndelungată a grupelor musculare scapulare (Müller și Kugelberg, 1959). Amiotrofiile sînt rizomelice, simetrice, adesea mascate de impregnarea steroidă ; reflexele zonale nu sînt modificate.

Enzimograma serică este normală.

EMG este dominată de polifazismul potențialelor de unitate motorie, avînd în ansamblu o alură „miogenă" (Lafebvre și col., 1967).

Diagnosticul pozitiv și diferențial. Miopatia proximală cu impregnare steroidă este sugestivă pentru diagnostic. În mod excepțional un tablou cushingoid este precedat de miopatie, de obicei succesiunea temporală fiind inversă.

O problemă dificilă de diagnostic diferențial este impusă de miopatia steroidă care se poate instala la un bolnav cu polimiozită sub tratament corticozonic. În aceste situații, tendința de normalizare a CPK, care contrastează cu agravarea clinică, sînt indicative pentru complicația iatrogenă.

O frecvență semnificativă a miopatiei steroide a fost semnalată la bolnavii cu afecțiuni demielinizante, supuși curelor repetate cu corticoizi (Rinne, 1967).

Tratament. Terapia sindromului sau bolii Cushing rezolvă implicit și miopatia. În cazurile de miopatie steroidă indusă iatrogen, se impune remanierea schemei terapeutice, inclusiv suspendarea temporară a tratamentului hormonal. Accidentele iatrogene pot fi evitate sau temporizate, ținînd cont de agresivitatea compușilor steroizi fluorurați ; se pare că asocierea hormonilor anabolizanți ar avea anumite efecte protective.

MIOPATIA DIN GIGANTISMUL HIPOFIZAR

Prezio și col. (1961) au descris sistematic miopatia care survine în gigantismul hipofizar. Simptomele sugestive pentru instalarea leziunilor musculare sînt oboseala, diminuarea forței musculare și amiotrofiile rizomelice, care se substituie hipertrofiei maselor musculare, caracteristică primelor faze ale bolii.

Substratul leziunilor pare a fi neurogen. Lewis și col. (1972) au observat într-un caz o reducere a vitezei de conducere motorie, iar în altul, activitate bioelectrică spontană și un traseu de contracție de tip neurogen. Arborizația terminală era normală, dar exista o atrofie T_2.

Mastaglia și col. (1970) susțin existența unei miopatii specifice acromegaliei, dar realitatea acestei afirmații rămîne de demonstrat. Într-o serie de trei cazuri de sindrom combinînd acromegalia, amiotrofiile spinale, leucinuria și cistinuria, cele patru elemente apăreau segregate în familiile respective, fiind regizate de gene recesive (Radu și col., 1974).

BIBLIOGRAFIE

(1) Afifi, A. K., Najjar, S.S., Mire-Salman, J., Bergman, R. A. — *J. neurol. Sci.*, 22 : 445—470 (1974)

(2) Blum, A. S., Greenspan, F. S., Hardgadine, J. R., Lowenstein, J. M. — *Metabolism*, 16 : 960—968 (1967)

(3) Braun, S., Coste F., Delbarre, F., Aubel, M. — *Rev. Rheum.*, 10 : 561—565 (1965)

(4) Brody, I. A. — *Amer. J. Physiol.*, 211 : 1277—1280 (1966)

(5) Cape, C. A. — *Neurology (Minneap.)*, 21 : 638—641 (1971)

(6) Coërs, C., Woolf, A. L. — The innervation of muscle, Blackwell, Oxford (1959)

(7) Ekbom, K., Hed, R., Hersdenstam, C.G.P., Nygren, A. — *Acta med. Scand.*, 179 : 433—441 (1966)

(8) Engel, A. G. — *Mayo Clin. Proc.*, 41 : 785—796 (1966)

(9) Engel, A. G. — *Mayo Clin. Proc.*, 41 : 797—808 (1966)

(10) Faludi, G., Mills, C. L., Chayes, Z. W. — *Acta Endocrinol.*, 45 : 68—78 (1964)

(11) Godet-Guillain, J., Fardeau, M. — In : Muscle diseases, p. 512, (J. N. Walton, N. Canal, and G. Scarlato, Eds.) Excerpta Medica, Amsterdam (1970)

(12) Goodhue, W. W., Davis, J. N., Porro, S. R. — *J.A.M.A.*, 221 : 911—912 (1972)

(13) Griggs, R. C., Engel, W. K., Resnick, J. S. — *Ann. Int. Med.*, 73 : 39—48 (1970)

(14) Gruener, R., Stern, L. F. — *Nature*, 235 : 54—55 (1972)

(15) Hoch, F. L. — *New Engl. J. Med.*, 266 : 446—453 (1962)

(16) Koski, C. L., Rifenberick, H., Max, S. R. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 31 : 407—410 (1974)

(17) Kriss, P., Pleshakow, V., Chien, J. R. — *J. Clin. Endocr.*, 24 : 1005—1008 (1964)

(18) Lafebvre, J., Lerique, J., Chaumont, P., Hamonet, C., Bigot, B. — *Rev. Neurol.*, 117 : 165—168 (1967)

(19) Lambert, E. H., Underdahl, L. O., Beckett, S., Mederos, L. — *J. Clin. Endocr.*, 11 : 1186—1205 (1951)

(20) Lawson, J. D., Weissbein, A.S. — *Amer. J. med. Sci.*, 238 : 39—44 (1959)

(21) Layzer, R. B., Goldfield, E. — *Neurology (Minneap.)*, 24 : 949—952 (1974)

(22) Lewis, P. D. — *Brit. Med. J.*, 469 : 499—500 (1972)

(23) Ludin, H. P. — *Europ. Neurol.* 2 : 340--347 (1969)

(24) Mallette, L. E., Patten, B. M., Engel, W. K. — *Ann. Int. Med.*, 82 : 474—483 (1975)

(25) Mastaglia, F. L., McCollum, J. P.K., Larson, P. F., Hudgson, P. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 33 : 111—120 (1970)

(26) Müller, R., Kugelberg, E. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 22 : 314—319 (1959)

(27) Nagant De Deuxchaisnes, C., Krane, S. M. — *Amer. J. Med.*, 48 : 508—543 (1967)

(28) Najjar, S. S., Nachman, S. — *J. Pediat.*, 66 : 901—908 (1965)

(29) Nolte, J., Pette, D., Bachmaier, B., Kiefhaber, P., Schneider, H., Scriba, P. C. — In : Further advances in thyroid research (K. Fellinger, R. Köfer, Eds.) P. 105, Verlag der Wiener Medizinische Akademie, München (1971)

(30) Norris, F. H. Jr. — *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 21 : 67—70 (1966)

(31) Norris, F. H. Jr., Panner, B. J., Stormont, J. M. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 19 : 88—98 (1968)

(32) Pleasure, D. E., Walsh, G. O., Engel, W. K. — *Arch. Neurol. (Chic.)*, 22 : 118—125 (1970)

(33) Prezio, J. A., Griffin, J. E., O'Brien, J. J. — *Amer. J. Med.*, 31 : 966—969 (1961)

(34) Prineas, J. W., Hall, R., Barwick, D. D., Watson, A. J. — *Quart. J. Med.*, 37 : 63—77 (1968)

(35) Radu, H., Tănase-Mogoş, I., Roşu, A. M., Killyen, I., Ionescu, V. — *J. neurol.*, 207 : 73—88 (1974)

(36) Ramsay, I. D. — Thyroid disease and muscle dysfunction. William Heineman Medical Books Ltd. (1974)

(37) Ringquist, I. — *Acta med. Scand.*, 188 : 231—236 (1970)

(38) Rinne, U. K. — *Psychiat. Neurol.*, 153 : 226—232 (1967)

(39) Salick, A. J., Colachis, S. C., Pearson, C. M. — *Arch. Phys. Med. Rehab.*, 49 : 230—237 (1968)

(40) Satoyoshi, E., Murakami, K., Kowa, H., Kinoshita, M., Nishiyama, Y. — *Neurology (Minneap.)*, 13 : 746—752 (1963)

(41) Schutta, H. S., Armitage, J. L. — *Metabolism Clin. Exp.*, 18 : 81—83 (1969)

(42) Schwarzkopf, W., Oeff, K. — *Klin. Wschr.*, 41 : 6—10 (1963)

(43) Shishiba, Y., Shizume, K., Sakuma, M., Yamauchi, H., Nakao, K., Okinaka, S. — *Metabolism*, 15 : 153—162 (1966)

(44) Shizume, K., Shishiba, Y., Sakuma, M., Yamaguki, H., Nakao, K., Okinaka, S. — *Metabolism*, 15 : 145—152 (1966)

(45) Sjöval, K., Voigt, A. — *Nature*, 202 : 701—702 (1964)

(46) Smith, B. — *Neurology (Minneap.)*, 14 : 857—863 (1964)

(47) Smith, R., Stern, G. — *Brain*, 90 : 593—602 (1967)

(48) Spiro, A. J., Hirano, A., Beilin, R. L., Finkelstein, J. W. — *Arch. Neurol. (Chic.)* 23 : 339—349 (1970)

(49) Stern, L. Z., Gruener, R., Kirkpatrick, J. B., Nemeth, P. — *Exp. Neurol.*, 36 : 530—538 (1972)

(50) Stocker, W. W., Samaha, F., Degroot, L. J. — *Amer. J. Med.*, 44 : 900—909 (1968)

(51) Waldenstein, S. S., Brensky, D., Schrifter, H. B., Oester, G. T. — *Arch. Int. Med.*, 101 : 97—102 (1958)

(52) Zaimis, E., Papadaki, L., Kakaris, S., Mathew, M., Ash, A.S. F., Larbi, E., Paradelis, A. — In : Research in muscular dystrophy (Edited by Members of the Research Committee of the Muscular Dystrophy Group), P. 395 Pitman Medical London (1968).

POLIMIOZITELE

Polimiozitele constituie un grup heterogen de afecţiuni caracterizate printr-o simptomatologie pseudomiopatică dureroasă, al cărei corolar electromiografic este un traseu extrem de polimorf şi al cărei fond lezional constă în leziuni de tip inflamator ale parenchimului muscular şi interstiţiului.

Clasificare. Comitetul de Studii pentru afecţiunile neuro-musculare al Federaţiei Mondiale de Neurologie a propus o clasificare care delimitează trei tipuri :

(1) Tipul : polimiozita primitivă necomplicată
(2) Tipul : polimiozita din colagenoze
(3) Tipul : polimiozita meta- şi paraneoplazică.

Etiologie. Este dificil de incriminat în momentul de faţă un anumit factor ca agent cauzal al reacţiei inflamatorii miozitice. Variabilitatea reactivă a ţesutului muscular şi conjunctiv, ca şi diversitatea factorilor potenţial capabili de a declanşa de o manieră patologică această reactivitate, nu permit mai mult decît conturarea unui ,,cadru polimiozitic'', în limitele căruia acţionează mecanisme patogenice deja intuibile.

Patogeneză. Miozitele tip ar putea reprezenta o boală organo-specifică, rezultat al intoleranţei organismului gazdă faţă de anumite clone celulare autoreactive, generatoare ale unui mecanism imunitar reverberant.

Dawkins (1965) a demonstrat mecanismul autoalergic al polimiozitei cobaiului, iar Kakulas (1966) a pus în evidenţă efectul citopatogen al celulelor limfoide ale animalelor sensibilizate, asupra culturilor de miotubi iar ulterior, acelaşi autor (Kakulas, 1973) a raportat rezultate similare la om.

S-a observat (Currie şi col., 1971) că limfocitele provenite de la animale miozitice aderă iniţial la miotubi în culturi celulare, distrugîndu-i ulterior. Probabil că aceste limfocite acţionează printr-un factor miotoxic, a cărui eliberare a fost de fapt demonstrată (Dawkins şi Mastaglia, 1973).

Limfocitele bolnavilor cu polimiozită sînt stimulate de antigeni musculari. Dumonde şi col. (1969) au identificat un factor solubil polipeptidic în limfocitele activate antigenic.

Currie şi col. (1971) au observat că serul conţinînd titruri înalte de anticorpi antimuşchi, injectat animalelor sănătoase nu reproduce boala, în timp ce limfocitele realizau un tablou miozitic tipic. Utilizînd agenţi imunosupresori, autorii au reuşit să blocheze atît dezvoltarea miozitei in vivo, cît şi acţiunea citotoxică in vitro, a limfocitelor animalelor sensibilizate.

Citotoxicitatea limfocitelor prelevate de la bolnavi asupra culturilor musculare a fost recent demonstrată de Dawkins şi Mastaglia (1973).

Mastaglia și Currie (1971) descriu procesul de emporipolesis atît in vivo, cît și in vitro, celulele limfoide avînd astfel acces la antigene musculare specifice. Această observație ar putea explica modalitatea prin care limfocitele sensibilizate recunosc materialul antigenic localizat în interiorul celulei musculare, fără condiția lezării prealabile a sarcolemei. Observația privilegiată a unui caz de dermatomiozită la un pacient, la care limfocitele nu răspundeau la stimulii antigenici in vitro, a creat o anumită perplexitate asupra tipului de imunitate modificat în polimiozita primitivă (Gotoff și col., 1972).

Se poate considera totuși că există suficiente argumente în favoarea unei reactivități imunitare celulare retardate la originea polimiozitei primitive, postulată deja de Casperi și col. (1964).

Secvențele lanțului patogenic ar putea fi : celulele limfoide sensibilizate, acumulate perivascular, activate în contact cu antigene musculare, secretă limfochine care cauzează necroza fibrei musculare (Kakulas, 1973). Această ipoteză nu este însă lipsită de lacune : boala umană este spontană, iar circumstanțele care ar conferi mușchiului antigenitatea rămîn obscure. Incriminarea unor infecții virale la originea declanșării mecanismului patogenic este argumentată de unele observații ultrastructurale (Chou și col., 1970), dar nu beneficiază încă de verificări virusologice.

Morfopatologia musculară. Modificările morfologice musculare variază în funcție de stadiul și uneori, de factorul etiologic.

În faza acută, inițial pericapilar, apoi și periarteriolar, apar infiltrate focale constituite din limfocite mici, histiocite și uneori celule plasmatice; plasmocitele domină tabloul histologic în sindromul Sjögren. Endoteliul se îngroașă, dar bazala capilarelor se subțiază omogen (Walton și Adams, 1958).

Replica la nivel parenchimatos a reacției celulare interstițiale variază de la simpla eozinofilie, pînă la necroza focală sau segmentară a fibrelor (Adams, 1973).

Deși caracterul inflamator al leziunii este considerat un element definitoriu pentru polimiozite, uneori această modalitate lezională poate fi foarte estompată (Munsat și Cancilla, 1974). În stadiile subacut și cronic, tabloul morfologic constituie rezultanta a două procese antinomice : degenerescența și regenerarea.

Fenomenele regenerative sînt exteriorizate de apariția celulelor mioblastice sub membrana bazală a fibrelor necrotice. Celulele satelite apar inițial la limita de separație între zonele lezate și cele normale, migrînd ulterior spre segmentele lezate, la a căror regenerare contribuie (Shafiq și col., 1967). Regenerarea are loc și în contul nucleilor reziduali din zonele lezate, fiind mai eficientă dacă membrana bazală a fibrelor nu a fost întreruptă (Gilbert și Hazard, 1965).

Efortul regenerativ se soldează cu restructurarea parțială a arhitecturii fasciculelor musculare ; pentru multă vreme, în special perifascicular, diametrul fibrelor regenerate este semnificativ redus. Atrofia perifasciculară apare foarte pregnantă în polimiozita lupică.

În stadiul cronic aspectul histologic este aproape imposibil de diferențiat de cel propriu distrofiilor musculare. S-a descris, probabil ca efect al spliting-urilor, o atrofie preferențială T_1 (Brooke și Kaplan, 1972).

Metaplazia conjunctivă este dominantă în stadiul cronic de evoluție.

Studiile ultrastructurale nu au relevat aspecte particulare, dar au pus în evidență incluziuni virale în unele cazuri (Chou, 1967). Prunieras și col. (1970) consideră incluziunile tubulare sugestive pentru mixovirus, iar cele cristaline pentru un picornavirus.

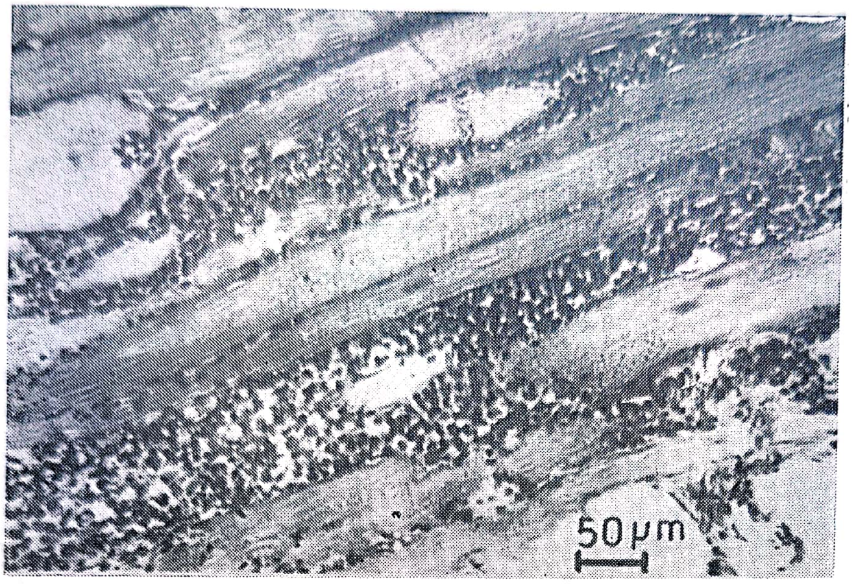


Fig. 84 — Poliomiozită acută: infiltrat polimiozitic polimorfocelular, cu numeroase zone de necroză cu fagocitoză (Van Gieson).

Simptomatologia clinică. Simptomatologia clinică se modifică permanent în cursul evoluției procesului anatomic.

Faza acută. Debutul este brusc cu semne generale, musculare și cutanate.

Mialgiile sînt semnalate inițial la nivelul brațelor și gambelor, însoțite de fatigabilitate și crampe, toate mai mult sau mai puțin simetrice, dar se extind rapid la musculatura gîtului, în special cea faringiană, antrenînd pareze ale vălului și tulburare de deglutiție. Segmentele distale ale membrelor sînt întotdeauna mai puțin afectate decît cele proximale (Nevin, 1964).

În cazurile grave bolnavul este rapid imobilizat, musculatura fiind sensibilă la presiune și fermă la palpare. Mișcările pasive sînt posibile și uneori indolore.

Reflexele osteo-tendinoase se comportă variabil, iar cele cutanate sînt conservate.

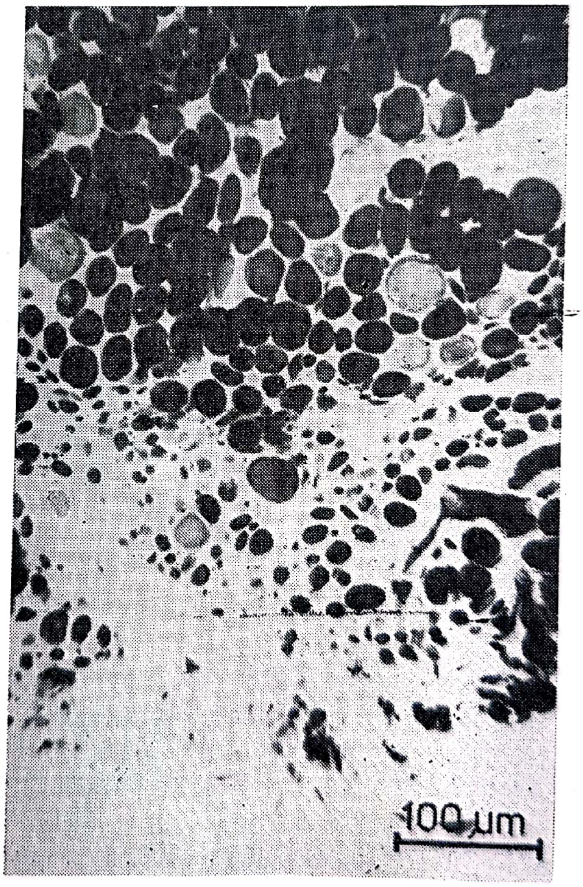


Fig. 85 — Polimiozită cronică: (ATP-aza miofibrilară).

Simptomatologia cutanată este prezentă la 40% din pacienți (Pearson și Currie, 1974), definind dermatomiozita. Modificările dermatologice sînt extrem de polimorfe : eritem pasager, erupție exematoasă, poikilodermie. Rash-ul tipic pentru dermatomiozită este vizibil pe față, în regiunea periorbitară, pe frunte, în fluture, ca și pe gît, umeri, torace și rădăcina membrelor. La nivelul pleoapelor tenta eritemului este liliachie închisă (rash eliotrop) considerată de Gotoff și col. (1972) patognomonică pentru dermatomiozită. Pearson (1974) consideră posibilă în mod excepțional disocierea componentei dermale de cea musculară.

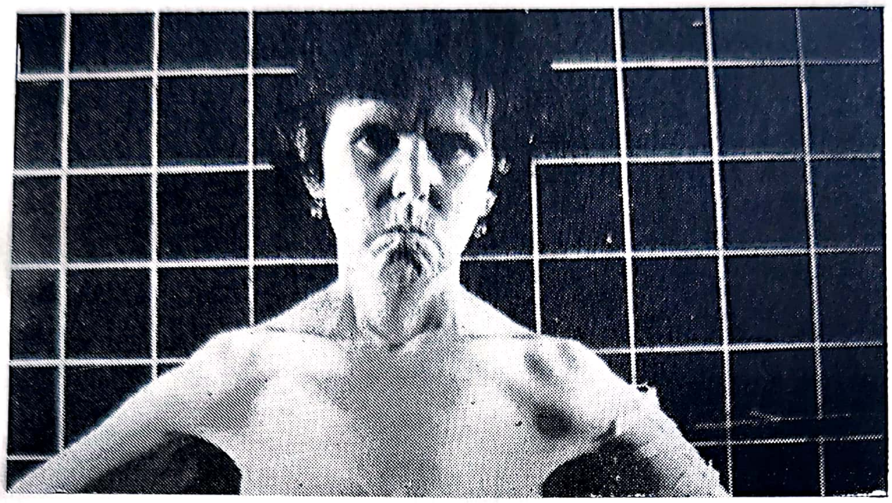


Fig. 86 — Polimiozită cronică : amiotrofii la nivelul centurii scapulare și modificări dermatologice periorale (fibroză dermică).

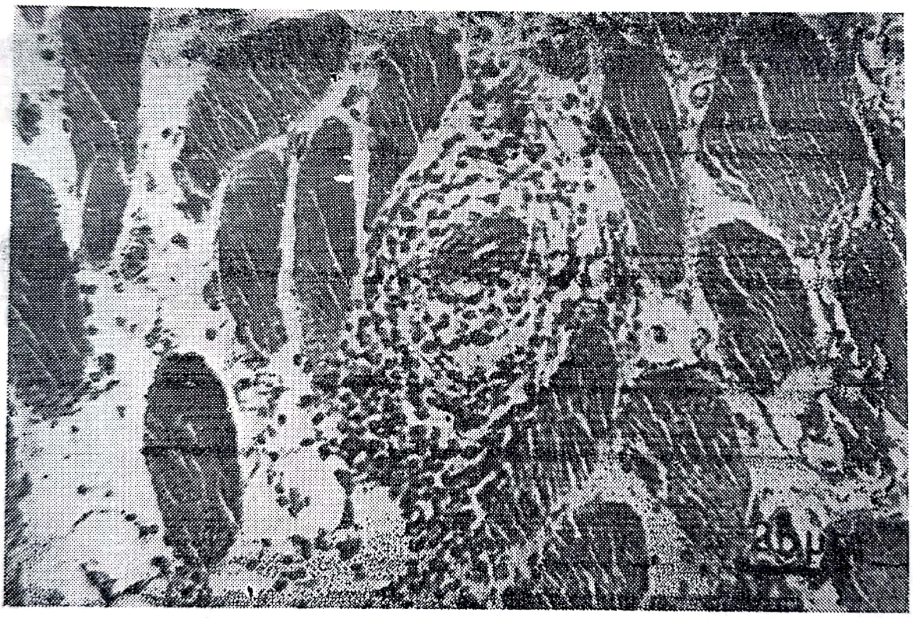


Fig. 87 — Polimiozită granulomatoasă (tricromic Masson).

Edemul țesutului celular subcutanat sau / și poichilodermie atrofiantă sînt localizate preferențial la față. Uneori edemul este foarte accentuat, figurînd aspectul polimiozitei edematoase.

În faza acută hipertermia este prezentă.

Simptomatologia de *organ* sau de *sistem* este aproape constantă : tahicardia și subdenivelarea undei T (Lynch, 1971), bloc atrioventricular, toate atribute ale cardiopatiei concomitente ; adenopatii și splenomegalie ; ulcerații gastro-intestinale și hemoragii digestive (Hamrin și col., 1965).

Faza cronică. Afectarea musculaturii conturează progresiv un tablou pseudomiopatic predominant proximal, cu unele atipii foarte sugestive pentru diagnostic : insuficiența musculaturii gîtului cu cap balant, a musculaturii faringiene posterioare cu disfagie și disfonie, conturînd un adevărat sindrom de tip bulbar. Fenomene de tip miasteniform au fost semnalate de Johns și col. (1971).

În cazurile severe sau neglijate, se ajunge la imobilizare și insuficiență ventilatorie extrapulmonară ; asemenea situații ar trebui să rămînă extrem de rare, cu excepția miozitei acute și a polimiozitei paraneoplazice.

Erupțiile eritematoase din faza acută pot persista conturînd fondul dermatomiozitei ; mialgiile persistă și ele uneori la nivelul umerilor și antebrațelor.

Simptomele care certifică cronicizarea afecțiunii sînt însă amiotrofiile rizomelice, în general simetrice, acompaniate de contracturi și retracții.

Amiotrofiile sînt în general moderate și de obicei deficitul de forță este disproporțional față de intensitatea amiotrofiei.

Distribuția amiotrofiilor creează uneori fenocopii în special de tipul DMP facio-scapulo-umerală (Rothstein și Carlson, 1971).

Fenomenul Raynaud de intensitate moderată este prezent în 30% din cazuri.

Manifestările articulare. Artrita tranzitorie, în special la nivelul mîinilor, este prezentă în jumătate din cazuri, manifestările fiind identice cu cele din artrita reumatoidă ; Pitkeathly și Coomes (1966) insistă asupra anticipației cu ani a fenomenelor articulare în raport cu debutul miozitic propriu-zis.

Manifestările viscerale ale polimiozitei cronice nu sînt frecvente, dar au fost descrise practic în toate organele ; pneumonie tranzitorie și alveolită fibroasă, miocardită interstițială în special cu celule gigante (Namba și col., 1974).

Hipomotilitatea esofagiană și intestinală au drept corespondent radiologic pierderea haustrației și se manifestă uneori clinic printr-un sindrom de malabsorbție (Walton și Adams, 1958).

Investigații paraclinice. *Enzimograma serică.* Nivelul CFK reflectă fidel atît intensitatea cît și evoluția leziunilor musculare. Activitatea enzimatică crește evident în cazurile acute în plină evoluție, diminuînd paralel cu terenul cîștigat de regenerare (Pearson și Currie, 1974). Valorile enzimatice cele mai înalte se observă în polimiozita copilului, ceea ce l-a determinat pe Pearce și col. (1964) să considere că nivelul creșterilor enzimatice este determinat mai mult de vîrstă, decît de severitatea leziunilor. Trebuie menționat că normalizarea enzimogramei survine și în formele cronicizate, probabil datorită epuizării sursei de enzimă. Creșterile bruște ale nivelului CFK anticipează în timp util iminența unei recăderi.

VSH este anormal în aproape jumătate din cazuri, crescînd în mod particular în polimiozita acută ; modificările VSH-ului coincid cu leucocitoză cu neutrofilie.

Proteinograma serică prezintă modificări nespecifice, constînd în hiper-α_2- și γ - globulinemie (Walton și Adams, 1958).

Celulele lupice sînt rareori prezente chiar la bolnavii cu un facies foarte sugestiv.

Factorul reumatoid circulant a fost identificat în 50% din cazuri (Pearson și Yamazaki, 1958).

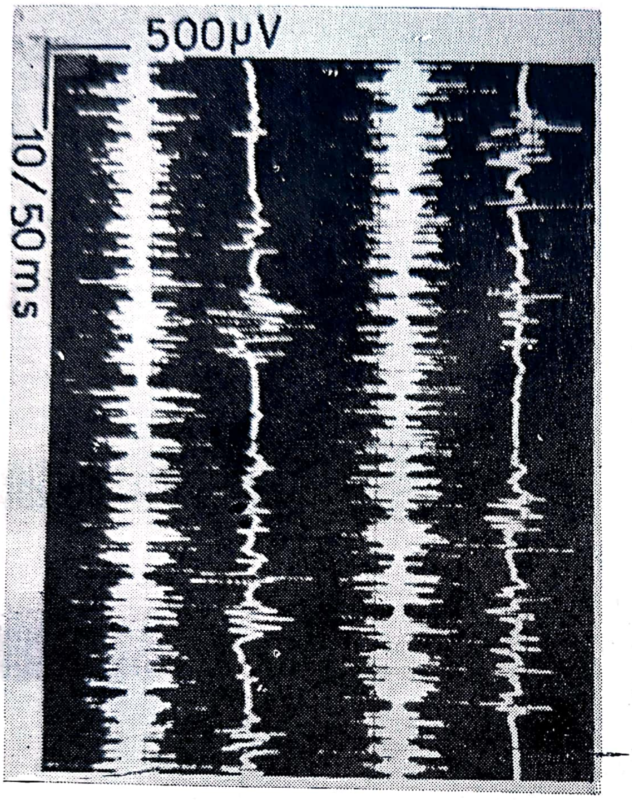


Fig. 88 — EMG: traseu interferențial, abundînd în potențiale polifazice.

EMG. Silverstein și Siltzbach (1969) rezumă simptomatologia bioelectrică sugestivă pentru polimiozită la triada: activitate bioelectrică spontană, polifazism și activitate repetitivă.

(1) Fibrilația electrică survine în completa relaxare a mușchiului, dar mai ales după o ușoară întindere pasivă; potențialul de fibrilație reprezintă probabil expresia unei minore neuropatii terminale („dying-back”).

(2) Potențialele polifazice complexe subvoltate, care apar la contracție voluntară.

(3) Activitatea repetitivă constituită din potențiale cu frecvență rapidă (40—80/sec) evocată de stimularea mecanică a mușchiului sau mobilizarea electrodului. Acest tip de activitate bioelectrică este asimilabil pseudomiotoniei.

O investigație atentă surprinde de obicei triada completă. Nu există un grafoelement caracteristic polimiozitelor; se poate afirma că tocmai un traseu EMG necaracteristic și foarte eclectic caracterizează polimiozitele (Radu, 1977).

Biopsia musculară. Diagnosticul de polimiozită este certificat biopsic și semnificația biopsiei musculare este decisivă. Diagnosticul de polimiozită nu poate fi obiectivat fără rezultatul biopsic, care este practic pozitiv în toate cazurile acute. Caracterul inflamator al leziunilor și atrofia perifasciculară sînt elementele morfologice cele mai indicative.

Biopsia musculară nu numai că facilitează diagnosticul, dar aduce și precizări decisive de ordin etiologic în cazul polimiozitelor din grupa β (periarterita nodoasă, sarcoidoza musculară).

POLIMIOZITELE DIN GRUPA β

În această categorie sînt grupate polimiozite de escortă, dar nu rareori ele constituie avangarda simptomatologiei afecțiunii de fond, iar uneori elementul diagnostic revelator.

SARCOIDOZA MUSCULARĂ

Expresia clinică a leziunilor musculare în sarcoidoza Besnier-Boeck-Schaumann este foarte variabilă, uneori simulînd o polimiozită cronică (Middleton și col., 1970), alteori constituind doar o revelație biopsică (Silverstein și Siltzbach, 1969).

Elementele paraclinice sînt decisive pentru diagnostic:

(1) Hiper-γ-globulinemia

(2) Biopsia musculară, care relevă aspectul destul de caracteristic de polimiozită granulomatoasă; granuloamele conținînd celule gigante multinucleate, formînd tuberculi epiteloizi care dilacerează fasciculele musculare (Coërs, 1967).

Evoluția este insidioasă, iar remisiunile frecvente.

Etiologia afecțiunii este incertă, fiind considerată o reticuloendotelioză. Denco și Old (1969), utilizînd o tehnică specială, au confirmat datele anterioare prezentate de Schimrigt (1968) evidențiind prezența micobacteriilor în zonele granulomatoase.

POLIMIOZITA DIN LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT

Pearson și Yamazaki (1958) și Rewcastle Humphrey (1965) au individualizat tipul lezional al manifestărilor musculare lupice, descriindu-le ca pe o miopatie vacuolară. Vacuolele afectează preferențial fibrele T_1 (Hughes și col., 1971).

Simptomatologia clinică de tip polimiozitic este necaracteristică, dar miopatia vacuolară apare evidentă în cel puțin 20% din biopsiile musculare ale ale acestor bolnavi (Walton, 1973), deși în ultimă instanță această modalitate lezională nu este specifică, fiind semnalată în miopatia clorochinică, paraliziile diskaliemice și unele glicogenoze, dar în aceste circumstanțe fie simptomatologia, fie contextul metabolic, sînt altele.

POLIMIOZITA DIN PERIARTERITA NODOASĂ

Manifestările neuro-musculare ale acestei afecțiuni sistemice constau din mialgii, parestezii, tulburări de sensibilitate, monopareze și areflexie, toate adesea asimetrice.

Substratul histologic este foarte caracteristic prin leziunile de arterită necrozantă; trebuie însă subliniat că incidența leziunilor tipice de arterită proliferativă nu depășește 37% în biopsiile cazurilor cu manifestări clinice și viscerale de periarterită nodoasă (Wallace și col., 1958).

POLIMIALGIA REUMATICĂ

Sindromul clinic este bine individualizat, caracterizîndu-se prin dureri și rigiditate musculară localizate la nivelul centurii scapulare, gît, spate și, mai puțin intens, la nivelul centurii pelviene și membrelor inferioare. Simptomatologia apare mult mai frecvent la femei de vîrstă mijlocie în raport cu bărbații de aceeași vîrstă.

Cercetările lui Serre și col. (1961), Olhagen (1963), Hamrin și col. (1965) susțin pe baza unor criterii morfologice, identitatea polimialgiei reumatice cu arterită temporală.

În contrast cu simptomatologia dureroasă, fenomenele obiective sînt practic absente.

Testele de laborator relevă o VSH foarte accelerată și creșterea fracțiunilor-globulinice.

EMG, enzimograma serică și biopsia musculară sînt normale, dar biopsia arterei temporale relevă aspectul de arterită cu celule gigante.

Complicația cea mai redutabilă a arteritei este cecitatea.

Afecțiunea este considerată de etiologie alergică, vizînd conjunctivul peri- și endomisial și al unor arteriole, fără leziuni propri-zise ale elementelor contractile.

POLIMIOZITA DIN SINDROMUL SJÖGREN

Modificările histologice musculare sînt prezente în jumătate din cazurile de sindrom Sjögren, chiar și în cele fruste, aspectul cel mai particular fiind miozita microchistică (Denco și Old, 1969).

Factorul antinuclear este pozitiv într-o proporție importantă de cazuri.

Interferențele simptomatice și imunitare dintre sindromul Sjögren, sclerodermie, polimiozită, boala Hashimoto și lupusul eritematos diseminat, au impus noțiunea de sindrom de superpoziție („Overlap sindrome”, Harada și col., 1974).

POLIOMIOZITA PARANEOPLAZICĂ

Galinier și Gascard (1972), analizînd o largă cazuistică, conclud că 29% dintre canceroși prezintă o simptomatologie clinică sau modificări morfologice de tip polimiozitic. Un bolnav de polimiozită este probabilistic de cinci ori mai expus riscului de a deveni imediat sau în perspectivă, canceros, iar incidența tumorilor la bolnavii polimiozitici se cifrează la 20% (Dowling, 1955). Dacă polimiozita survine la un bărbat de peste 40 ani, el are peste 50% șanse de a prezenta un proces neoplazic, iar peste vîrsta de 50 de ani șansele cresc la 71% la bărbați și 24% la femei (Shy, 1962). Aceste cifre trebuie să atragă atenția asupra semnificației simptomelor musculare în boala canceroasă, simptomatologie prea adesea trecută cu vederea.

Fatigabilitatea proximală și disfagia sînt simptomele cele mai constante și, fapt extrem de important, ele pot să preceadă cu doi sau trei ani orice altă manifestare tumorală. Există observații de miozită sau dermatomiozită paraneoplazică, în care afecțiunea malignă care reprezenta factorul cauzal a constituit o surpriză a necropsiei.

Pearson și Currie (1974) rezumă astfel elementele care trebuie să sugereze o etiologie paraneoplazică a unui proces poli- sau dermatomiozitic:

(1) Subiectul este un bărbat de peste 40 de ani.

(2) Manifestările musculare sînt violente de obicei, de tipul polimiozitei floride.

(3) Grupele musculare afectate sînt întotdeauna proximale, nu neapărat simetrice, iar disfagia este un simptom cardinal.

(4) Corticoterapia rămîne ineficientă.

În aproape toate cazurile tumoarea este un carcinom, deşi s-au semnalat polimiozite în cadrul reticulozelor limfoproliferative, şi mieloproliferative, şi în boala Hodgkin.

Există o anumită ierarhizare în ceea ce priveşte frecvenţa leziunilor musculare în raport cu localizarea tumorii ; pe primul loc se află de departe, carcinomul bronho-pulmonar, urmat de hemopatiile maligne (Schmid, 1965). Tumorile timice, benigne sau maligne, realizează de obicei un tablou de tip miastenic ; există însă situaţii foarte interesante în care sindromul miastenic se conturează după timectomie, moment în care tabloul polimiozitic care sugerase diagnosticul de neoplazie este deja remis (Kaludi, 1966). Sindromul miastenic-miopatic, evident condiţionat imunitar într-un sistem în care timusul are un rol central, este manifest în 20% din cazurile de polimiozită paraneoplazică.

DIAGNOSTICUL POZITIV DE PROCES POLIMIOZITIC

Polimiozita acută este sugerată de simptomatologia inflamatorie locală şi generală, şi confirmată de creşterile activităţilor unor enzime de origine sarcoplasmatică, de pozitivarea unor teste imunologice, de eclectismul electromiogramei şi în special de biopsia musculară.

Simptomatologia polimiozitică este la rîndul ei evocatoare pentru un fond lezional, în special de tipul colagenozelor şi neoplaziei pe care îl deconspiră.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Polimiozita acută nu creează dificultăţi decît în ceea ce priveşte descifrarea afecţiunii sistemice de fond, eventualitate care trebuie să figureze permanent în atenţia clinicianului.

Confuzia cea mai frecventă priveşte puseul acut reumatic ; elementele de diferenţiere cele mai utile sînt : prevalenţa manifestărilor articulare, exsudatul faringian şi titrul proteinei C reactive.

Afecţiunile care pot determina o simptomatologie musculară dureroasă (mioglobinuria paroxistică, unele glicogenoze, cisticercoza musculară, endarterita obliterantă sau anumite miopatii rare), sînt relativ uşor de diferenţiat în condiţiile unor atente investigaţii de laborator, în special din material biopsic.

Mialgia şi curbatura de la debutul a numeroase viroze sînt rapid scoase din cauză datorită normalităţii VSH şi leucopeniei, ca şi prin evoluţia generală a tabloului clinic.

Efectuarea cît mai precoce a biopsiei musculare facilitează enorm diagnosticul diferenţial, ca şi pe cel pozitiv şi etiologic al polimiozitei acute.

Polimiozita cronică mimează adesea distrofiile musculare, realizînd veritabile fenocopii. În acest stadiu enzimograma serică este însă deja normalizată, iar în biopsia musculară s-a constituit atrofia perifasciculară.

Există însă situaţii, mai ales atunci cînd determinismul genetic sau afecţiunea sistemică nu pot fi demonstrate, în care polimiozita cronică primitivă nu poate fi diferenţiată decît în urma probelor terapeutice cu corticoizi. Există în fine cazuri, la care se ignoră episodul acut, în a căror biopsie proliferarea conjunctivă este masivă, ceea ce implicit limitează efectul favorabil al terapiei cortizonice, iar factorul familial lipseşte; în aceste situaţii unica probă este cea a timpului.

O menţiune particulară trebuie făcută în legătură cu surprinzător de frecventele confuzii dintre sarcoidoza musculară şi SLA (Meyer şi Regli, 1965), dealtfel complet nemotivate; mult mai explicabile sînt confuziile cu poliartrita reumatismală, mai ales în prezenţa eritemului nodos.

Prognosticul. Corticoterapia a revoluţionat prognosticul polimiozitei acute primitive ca şi al polimiozitelor Rose şi Walton (1966) şi Vinchelman şi col. (1968) obţin vindecări în 60% din cazuri şi pierd doar 14% din bolnavi.

Prognosticul este condiţionat de mai mulţi factori:

(1) Precocitatea şi corectitudinea diagnosticului, care presupune practicarea fără temporizare a biopsiei musculare;

(2) Instituirea imediată a corticoterapiei în doze masive, ale cărei efecte vor fi urmărite prin determinări enzimatice repetate, în vederea evitării recăderilor;

(3) Fondul lezional diferenţiază prognosticul: formele copilului sînt mai redutabile decît cele ale adultului, polimiozita primitivă în general mai controlabilă decît cea din cadrul colagenozelor; forma paraneoplazică nu răspunde la corticoterapie.

Prognosticul mai sumbru al bolnavilor vîrstnici este condiţionat de frecvenţa fondului neoplazic şi de incidenţa crescută a complicaţiilor cardio-pulmonare.

Deficitul motor rezidual în cazurile corect tratate nu handicapează evident pe foştii bolnavi.

TRATAMENTUL POLIMIOZITELOR PRIMITIVE

Polimiozitele reprezintă, pentru moment, una dintre puţinele excepţii fericite în patologia unităţii motorii: sînt afecţiuni curabile în largă proporţie sau cel puţin controlabile. Se impun cîteva consideraţii de principiu asupra strategiei terapeutice:

(1) Corticoterapia este tratamentul de elecţie, obligatoriu în orice caz; acordul asupra acestui punct este unanim în literatură (Rose şi Walton, 1966; Stögmann, 1971). Dozele necesare sînt mari, de minimum 60 mg Prednison ca doză de atac, iar durata terapiei este condiţionată de evoluţia enzimogramei, nu de aspectul clinic. Reactivarea bruscă a enzimogramei, chiar în condiţiile unei aparente ameliorări clinice, anunţă o iminentă recădere şi impune creşterea dozei de corticoizi.

Se vor evita derivaţii fluoruraţi, capabili ei înşişi să determine o miopatie steroidă, care de fapt reprezintă principalul risc în tratamentul polimiozitelor (Lefebvre şi col., 1967); în general agravarea lentă a simptomatologiei clinice, fără o replică din partea enzimogramei, indică supradozajul.

Reducînd treptat dozele, se ajunge după 4—6 luni la doza de întreţinere de 10—20 mg.

(2) Terapia imunosupresivă și antimalaricele de sinteză își justifică indicația numai în situațiile în care corticoterapia nu este tolerată, este formal contraindicată sau rămîne ineficientă, ultima eventualitate creînd serioase suspiciuni asupra autenticității caracterului primitiv al procesului inflamator.

Antibioticele sînt inutile, iar kinetoterapia intempestivă, nocivă.

S-au raportat în schimb rezultate promițătoare cu Penicilamină în formele cronice (Schraeder și col., 1972).

(3) Suspendarea corticoterapiei se va face numai în condiții de supraveghere spitalicească, preferabil în funcție de normalitatea biopsiei de control.

(4) Rezultatele terapeutice depind de mai mulți factori:

— precocitatea instituirii sale;

— dozajul optim și controlul enzimatic al efectelor terapeutice;

— forma clinică: polimiozita copilului răspunde mai puțin favorabil decît cea a adultului, iar ineficiența terapiei semnifică aproape constant caracterul secundar al leziunilor.

TERAPIA POLIMIOZITELOR DIN GRUPELE β ȘI γ

Este de fapt terapia afecțiunii determinante.

Corticoterapia în doze adecvate permite controlul leziunilor musculare din polimialgie și sarcoidoză. Asociați antimalaricelor de sinteză, corticoizii controlează evoluția bolii lupice nevisceralizate; în schimb ciclofosfamida a dezamăgit (Fries și col., 1973).

Mult mai redutabile sînt leziunile din periarterita nodoasă, unde corticoterapia are efecte mediocre și temporare (Pearson, 1974); efecte limitate se obțin doar în faza inițială a sindromului Sjögren.

Polimiozita paraneoplazică nu răspunde la corticoterapie. Nu există o relație între evoluția polimiozitei și ablația tumorii sau diseminarea metastatică.

MIOZITA OSIFIANTĂ PROGRESIVĂ

Miozita osifiantă progresivă se caracterizează prin inflamația proliferativă a conjunctivului intramuscular, tendoanelor, aponevrozelor, fasciilor și ligamentelor, determinînd formare de țesut osos.

Evoluția este marcată de perioade de remisiune și exacerbare.

Becker (1968) sintetizînd literatura disponibilă la acea dată recoltează 350 de cazuri. Afecțiunea este determinată de o genă autosomală dominantă.

Simptomatologia clinică: afecțiunea debutează în copilărie prin apariția spontană la nivelul regiunii cervicale, occipitoparietale sau frontale, de tumefacții care în decurs de două-trei luni se osifică. Torticolisul este un semn frecvent de debut. Succesiv sînt afectați mușchii care delimitează axila, mușchii spatelui, ai brațelor, mai tardiv cei cu inserție pe bazin și în final cei ai gambelor și ai antebrațelor. Musculatura ventrală și cea distală sînt în general respectate. În stadiile finale musculatura mimicii devine rigidă evocînd parkinsonismul.

Sînt cruțați mușchii limbii, ai globilor oculari, ai faringelui și laringelui, diafragmul, sfincterele și miocardul. Individul pare fixat într-un aparat gipsat care lasă partea ventrală liberă. Uneori se simulează un sindrom artrogripotic care conferă bolnavului aspectul de Pinocchio (Radu și col., 1970). Deși debutează asimetric, în final procesul se simetrizează.

Radiologic osificările apar sub formă de imagini comparate cu coarnele cerbului, corali, catarame.

Perioada floridă a afecțiunii coincide cu cea de creștere, după care procesul stagnează sau se rezumă la o evoluție foarte lentă.

S-au descris la acești bolnavi numeroase malformații și stigmate dismorfice: arahnodactilie, microdactilie, scurtarea metatarsului I, sinostoze ale falangelor.

Anatomia patologică. Inițial se remarcă o hiperplazie conjunctivă, dominată de celule fuziforme în care ulterior are loc o depunere de Ca, care afectează în cursul evoluției și substanța fundamentală și în final se osifică.

Un aspect interesant este prezența unei intense activități a fosfatazei alcaline, care coincide cu topografia depozitelor de Ca (Radu și col., 1970).

Enzima lipsește în mușchiul normal.

E. M. G. este miogenă chiar în mușchii clinic neafectați.

Etiologia și patogeneza afecțiunii sînt obscure. Se cunosc numeroase fenocopii create de traumatisme, consecutive luxațiilor și fracturilor, precum și apariția unei simptomatologii similare la paraplegici și la bolnavii cu insuficiență venoasă cronică a membrelor inferioare.

Tratamentul. Rezultate excelente se obțin prin administrarea de difosfonat (200—1000 mg/zi), care determină nu numai sistarea osificării (Russell și col., 1972), dar inhibă și resorbția și depunerea tisulară a ^{45}Ca, fără a determina concomitent demineralizări osoase (Weiss și col., 1971).

BIBLIOGRAFIE

(1) ADAMS, D.R. — In: *Striated muscle*, pp. 292—300 (Pearson, C.M. Ed.), The Williams and Wilkins Company, Baltimore (1973)

(2) BECKER, P. E., VON KNORRE, G. — In: Ergebnisse der inneren medizin unkindehreilkunde, pp. 1—31 (Heilmayer L., Muller, A. F., Prader, A., Schoen R., Eds.), Springer-Verlag Berlin-New York (1968)

(3) BROOKE, M. H., KAPLAN, H. — *Arch. Pathol.*, 94 : 101—109 (1972)

(4) CASPARY, E. A., GUBBAY, S. S., STERN, G. M. — *Lancet*, 2 : 941—942 (1964)

(5) CHOU, S. M. — *Acta Neuropath. (Berl.)*, 12 : 68—89 (1969)

(6) CHOU, S. M., GUTMANN, L. — *Neurology (Minneap.)*, 20 : 205—213 (1970)

(7) COËRS, C. — *Acta Neuropath. (Berl.)*, 7 : 242—252 (1967)

(8) CURRIE, S., SAUNDERS, M., KNOWLES, M., BROWN, A. E. — *Quart. J. Med.*, 40 : 63—84 (1971)

(9) DAWKINS, R. L. — *J. Path. Bact.*, 90 : 619—626 (1965)

(10) DAWKINS, R. L., MASTAGLIA, F. L. — *New Engl. J. Med.*, 288 : 434—438 (1973)

(11) DENKO, W. CH., OLD, W. J. — *Amer. J. Clin. Path.*, 51 : 631—637 (1969)

(12) DOWLING, G. B. — *Brit. J. Dermat.*, 67 : 275 (1955)

(13) DUMONDE, D. C., WOLSTENCROFF, R. A., PANAYI, G. S., MATTHE, W. M., MORLEY, J., HOWSON, W. — *Nature*, 224 : 38—42 (1969)

(14) FRIES, J. F., SHARP, C. G., McDEVITT, H. O., HOLMAN, H. R. — *Arthrit. Rheum.*, 16 : 154—162 (1973)

(15) GALINIER, L., GASCARD, E. — *Gazzeta Sanitaria*, 43 : 345—353 (1972)

(16) GILBERT, R. K., HAZARD, J. B. — *J. Path. Bact.*, 89 : 503—512 (1965)

(17) GOTOFF, S. P., SMITH, D. R., SUGAR, O. — *Amer. J. Dis. Child.*, 123 : 53—56 (1972)

(18) HAMRIN, B., JONSSON, N., LANDBERG, T. — *Lancet*, 1 : 1193 (1965)

(19) Harada, J., Fukumoto, Y., Fujita, T. — *Bull. Yamaguki. Med. School.*, 21 : 119—126 (1974)
(20) Hughes, J. T., Esiri, M., Oxburi, J. M., Whitti, C.W.M. — *J. Med.* (*New Series*), 40 : 85—93 (1971)
(21) Jons, T. R., Crowley, W. J., Millerand, J., Champa, J. F., — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 183 : 67—71 (1971)
(22) Kakulas, B. A. — *J. Path. Bact.*, 91 : 495—503 (1966)
(23) Kakulas, B. A. — In : Striated muscle, pp. 485 — 497 (Pearson, C. M., Ed.), Williams and Wilkins Company, Baltimore (1973)
(24) Kaludi, M. — *L'Union Med. Canad.*, 95 : 1385—1391 (1966)
(25) Lefebvre, J., Lerique, J., Chaumont, P., Mamonet, C., Bigot, G. — *Rev. Neurol.*, 117 : 165—172 (1967)
(26) Lynch, P. G. — *Brit. Heart. J.*, 33 : 416—419 (1971)
(27) Mastaglia, F. L., Currie, S. — *Acta Neuropath.* (*Berl*), 18 : 1—9 (1971)
(28) Meyer, N. J., Regli, F. — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 86 : 547—570 (1965)
(29) Middleton, J. P., Alexander, R. M., Szymanski, M. T. — *Lancet*, 2 : 533—535 (1970)
(30) Munsat, T. L., Cancilla, P. — *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, 39 : 113—120 (1974)
(31) Namba, T., Brunner, N. G., Grob, D. — *Arch. Neurol.* (*Chic.*), 31 : 27—33 (1974)
(32) Nevin, S — *Rev. Pract.*, 14 : 513—520 (1964)
(33) Olhagen, B. — *Acta rheum. Scand.*, 9 : 157 (1963)
(34) Pearce, J. M.S., Pennington, R. J., Walton, J. N. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 27 : 96—99 (1964)
(35) Pearson, C. M., Yamazaki, J. N. — *Amer. J. Clin. Path.*, 29 : 455—463 (1958)
(36) Pearson, C. M. — In : Disorders of voluntary muscle, pp. 501—539 (J. N. Walton, Editor), Second Edition, Chirchill — Livingstone, Glasgow — London (1969)
(37) Pearson, C., M., Currie, S. — In : Disorders of voluntary muscle, pp. 614—652 (Walton, J. N., Editor), Third Edition, Churchill — Livingstone — Edinburg — London (1974)
(38) Pikteathly, D. A., Coomes, E. N. — *Ann. rheum. Dis.*, 25 : 127—129 (1966)
(39) Prunieras, M., Grupper, C., Durepaire, R., Bourgeois-Spinase, Y., Edelson, M., — *Presse Med.*, 79 : 1463—1466 (1971)
(40) Radu, H., Blücher, G., Radu, A., Robu, R., Gődri, I., Bene, M. — *Acta Neurol. Belg.*, 70 : 228—239 (1
(41) Radu, H. — Patologia unității motorii, Ed. med. București (1977)
(42) Rewcastle, N. B., Humphrey, J. G. — *Arch. Neurol.* (*Chic.*), 12 : 570 (1965)
(43) Rose, A. L., Walton, J. N. — *Brain*, 89 : 747—768 (1966)
(44) Rothstein, L., Carlson, C. B., Sumi, S. M. — *Arch. Neurol.* (*Chic.*), 25 : 313—319 (1971)
(45) Russell, R. G. G., Smith, R., Bishop, M. C., Price, D. A., Squire, C. M. — *Lancet*, 1 : 10—12 (1972)
(46) Schimrigk, K. — *Europ. Neurol.*, 1 : 50—59 (1968)
(47) Schmid, K. O. — *Verh. Dtsch. Ges. Path.*, 49 : 248—253 (1965)
(48) Schraeder, P. L., Peters, H., Dahl, D. S. — *Arch. Neurol.* (*Chic.*)., 27 : 456—458 (1972)
(49) Serre, H., Bertrand, R., Simon, L. — *Rev. rheum.*, 28 : 568 (1961)
(50) Shafiq, D. C., Milhorat, A. T., Goryoki, M.A. — *J. Path. Bact.*, 94 : 139—147 (1967)
(51) Shy, G. M. — *Wld. Neurol.*, 3 : 149—160 (1962)
(52) Silverstein, A., Siltzbach, L. E., — *Arch. Neurol.* (*Chic.*), 21 : 235—241 (1969)
(53) Stögmann, W. — *Arch. Kinderheilk.*, 182 : 1219—1224 (1971)
(54) Walton, J. N., Adams, R. D. — Polymyositis, Livingstone, Edinburg (1958)
(55) Walton, J. N. — In : The striated muscle, (C. M. Pearson, F. K. Mostofi, Eds.), The Williams & Wilkins Co., Baltimor (1973)
(56) Weiss, I. W., Fischer, L., Phang, J. M. — *Ann. Int. Med.*, 74 : 933—936 (1971).

METODE PARACLINICE DE INVESTIGAȚIE ÎN PATOLOGIA NEUROMUSCULARĂ

Dezvoltarea tehnicilor de investigație a determinat radicale modificări conceptuale asupra patologiei unității motorii. Faptul are multiple și congruente explicații : simptomatologia clinică a acestor afecțiuni este simplistă şi destul de impersonală ; muşchiul, pe de altă parte, ca şi nervul dealtfel, sînt abordabile direct pentru investigaţia morfologică şi, în ultimul timp, chiar pentru cea biochimică ; în fine, ţesutul muscular, prin excelenţă foarte dependent de inervaţie, traduce fidel modificările pericarionale şi în multe cazuri este un sensor şi al unor leziuni sistemice.

ELECTROMIOGRAFIA

Electromiografia (EMG) este metoda de elecţie pentru studiul fenomenelor bioelectrice cu sediu la nivelul sarcolemei. Excitabilitatea sarcolemei variază în raport cu integritatea sa structurală, cu integritatea inervaţiei şi cu variaţiile mediului ionic. EMG nu abordează direct, ci indirect, esenţa fenomenelor metabolice, înregistrînd variaţiile parametrilor bioelectrici ; este deci în esenţă o metodă epifenomenologică şi din aceasta derivă limitele sale ; în ceea ce priveşte virtuţile, EMG poate în general diferenţia leziunile intrinsec musculare de cele consecutive denervării şi este decisivă în diagnosticul miotoniilor şi blocurilor de transmisie neuromusculară.

TABELUL XII

Semnificaţia diagnostică a EMG

	Decisivă	Indicativă	Neinformativă
EMG detecţie	Diferenţierea leziunilor „miogene" de cele „neurogene"	Polimiozite Miopatii endocrine	Glicogenoze
Stimulo-detecţie (asociată cu mecanografie)	Miotonie Miastenie Polineuropatii motorii		

Expresia bioelectrică a activităţii musculare voluntare este potenţialul de unitate motorie (PUM).

În condiţii patologice variaţiile parametrice ale PUM sînt polarizate şi pot fi grupate în două tipuri distincte de trasee EMG : „miogen" şi „neurogen".

Complexa semeiologie EMG este rezumată parametric în tabelul XIII.

Parametrii potenţialelor de UM variază în anumite limite în raport cu tipul de electrod, intimitatea raporturilor acestuia cu zona de inervaţie (decrementul de propagare este o funcţie exponenţială), tipul de unitate motorie şi modalitatea de vizualizare. Înregistrarea prealabilă a traseelor pe bandă electromagnetică şi analiza lor ulterioară, pe cît posibil computerizată, este uneori preferabilă investigaţiei de rutină în timp real, deşi aceasta este în general suficientă pentru uz clinic. Înregistrarea impune obligatoriu utilizarea sistemelor FM, sistemele comune producînd distorsiuni evidente.

Tehnicile cantitative de EMG urmăresc determinarea valorii spectrului de potenţă a traseelor, a valorii de integrare, analiza Fourier şi trasarea histogramelor de distribuţie a diverşilor parametri bioelectrici. Sofis-

TABELUL XIII

Parametrii traseelor EMG patologice

	Tipul de traseu	
	NEUROGEN	MIOGEN
Activitate* spontană	prezentă	absentă scăzută*
Amplitudine	crescută	redusă
Fazism	normal	polifazism
Durată proprie	crescută	redusă
Interferență	exclusă	intensă nemotivată
Sincronizarea (8%)	crescută*	normală

* Expresie maximă în leziunile pericarionale
În denervări cronice, hiperdimensionarea PUM fiind condiționată critic de timp
Nu în fazele inițiale ale DMP facio-scapulo-umerale și DMP Becker-Kiener
Proporțional cu proximitatea leziunii față de neuronul motor spinal: maximă în amiotrofiile spinale, moderată în polineuropatii.

TABELUL XIV

Semeiologia electromiografică

	Amplitudine (μV)	Durata (ms)	Frecvența (Hz)	Fazism
Activitatea bioelectrică spontană				
EPP	100	1—2	10—30	bi
Fibrilație	100—300	1—3	variabilă	mono-bi
Fasciculație	500—1200	3—8	variabilă	bi-tri
Potențial lent pozitiv	100—200	10	regulată	mono(bi)
Activitatea iterativă				
Dublet/triplet	300—600	2—4	regulată	bi(tri)
Miotonia	100—300	1—2	90—140 neregulată	mono(bi)
„Pseudo-miotonie"	100—400	1—2	30—100 regulată	mono-bi
Activitate voluntară de unitate motorie (UM)				
UM normală*	500—1200	4—9	20—100	mono-tri
UM restantă în mușchiul denervat	supranormale		crescute	bi-tri
UM distrofică	subnormale		crescute	bi-poli

* Parametrii variază în funcție de gradul de recrutare și tipul de UM;
Modificările parametrice sînt discrete în denervările acute.

ticarea tehnică excesivă a aparaturii EMG, impusă de un diagnostic cantitativ în timp real, nu a furnizat însă rezultate pe măsura luxului tehnologic, datorită însuși caracterului epifenomenologic al metodei EMG. Aceeași afirmație se poate face, cel puțin sub raportul valorii în procesul de diagnostic, și despre studiile cu microelectrozi implantați intracelular; utilizarea lor a fost însă de mare utilitate, marcînd un real progres euristic în studiul paraliziilor diskaliemice, al miotoniilor și al blocurilor de transmisie neuromusculară.

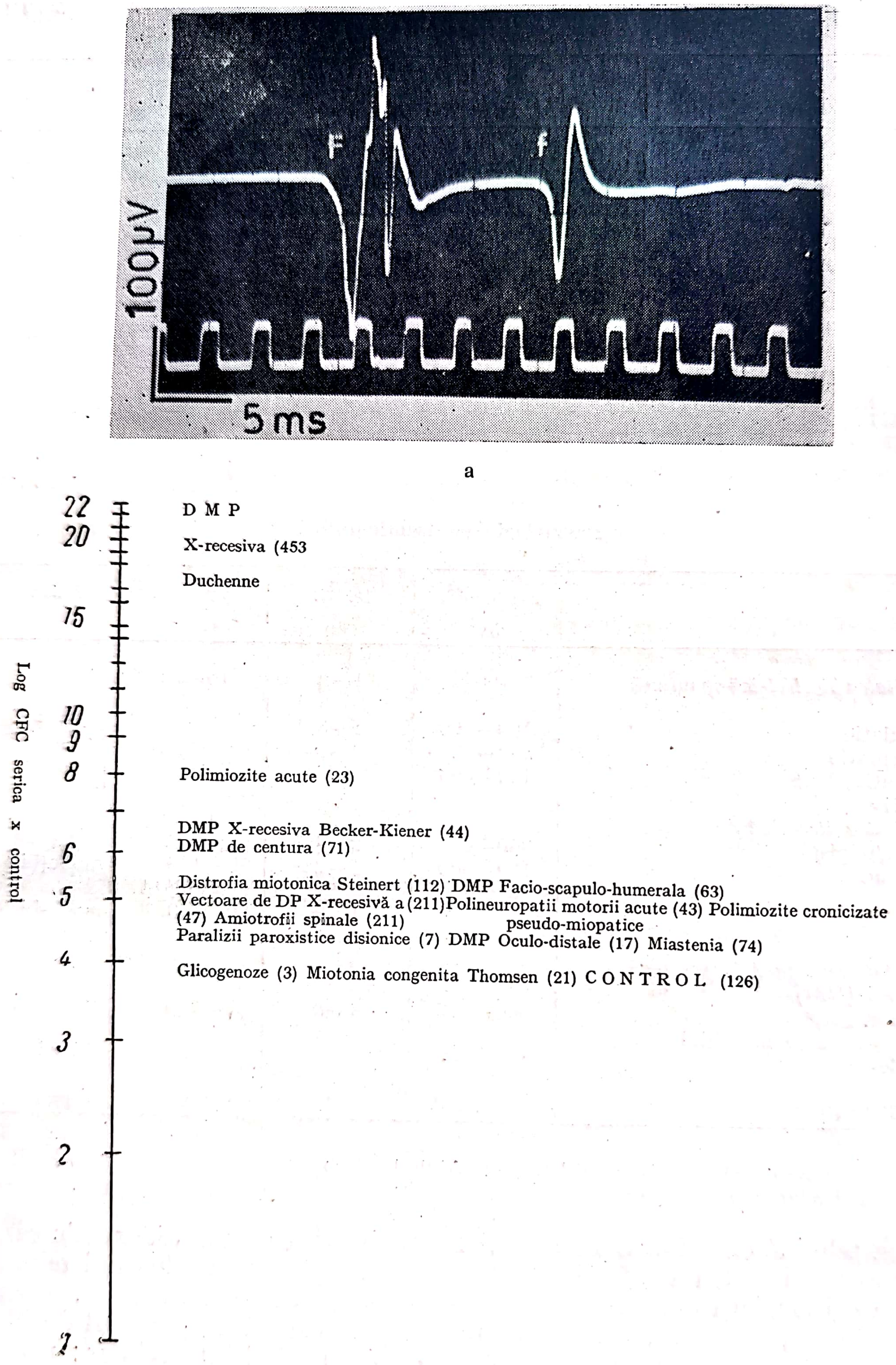


Fig. 89 a, b. — *a.* Potențiale spontane de fasciculație (F) și fibrilație (f) (SLA). *b.* Activitățile serice ale CFC în afecțiunile unității motorii.

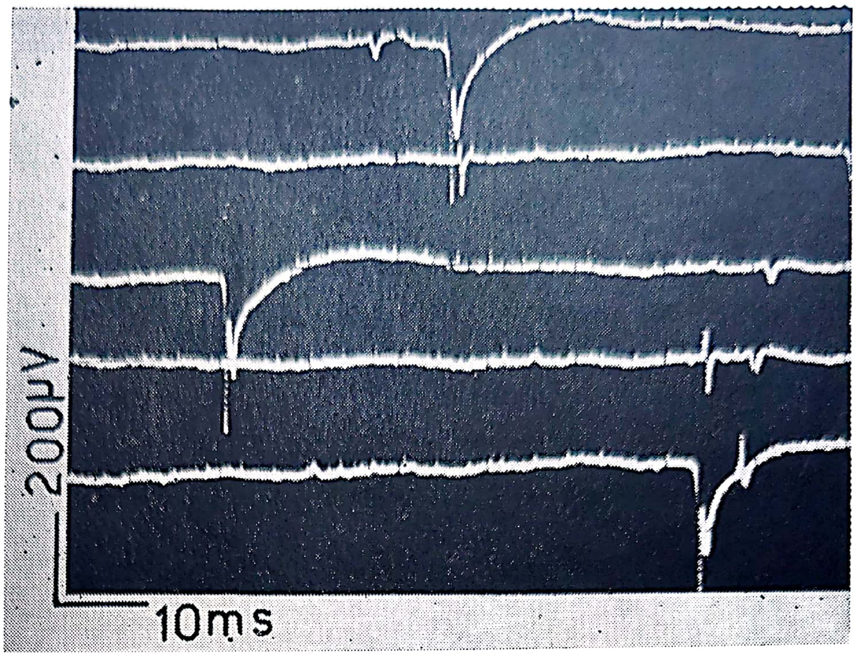


Fig. 90 — Potențial lent monofazic pozitiv (Kugelberg-Welander).

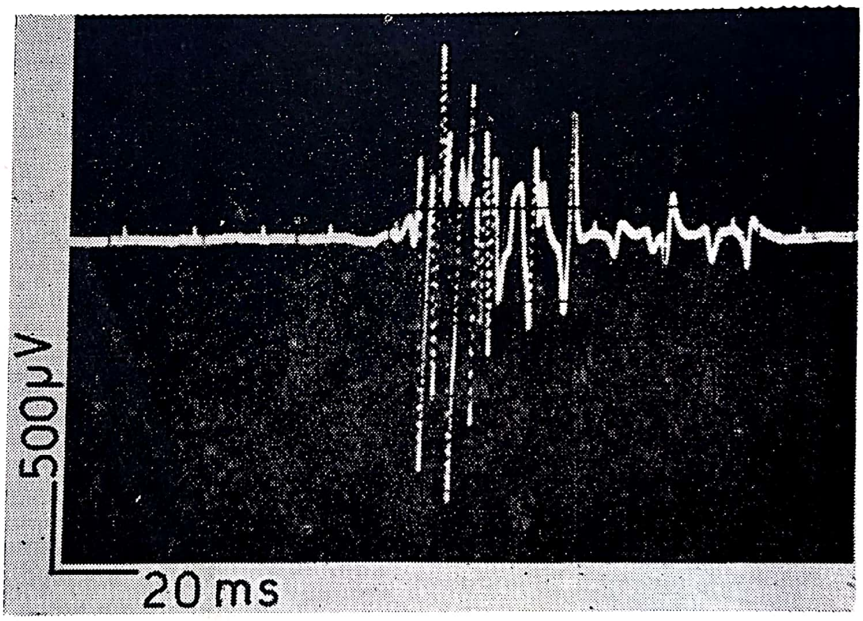


Fig. 91 — Potențial polifazic hipervoltat (reinervare ?) (polineuropatie crioproteinemică).

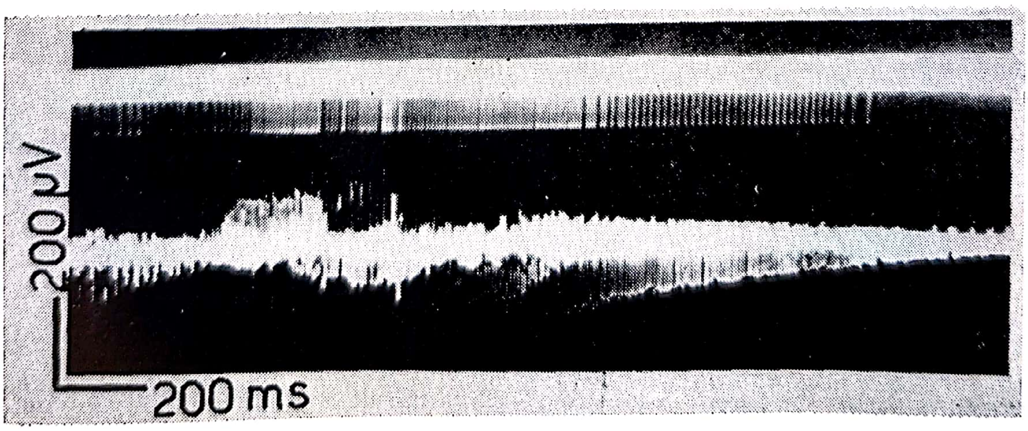

200µV
200 ms

Fig. 92 — Salvă miotonică (sus : aspectul integrat) (*miotonia congenita*).

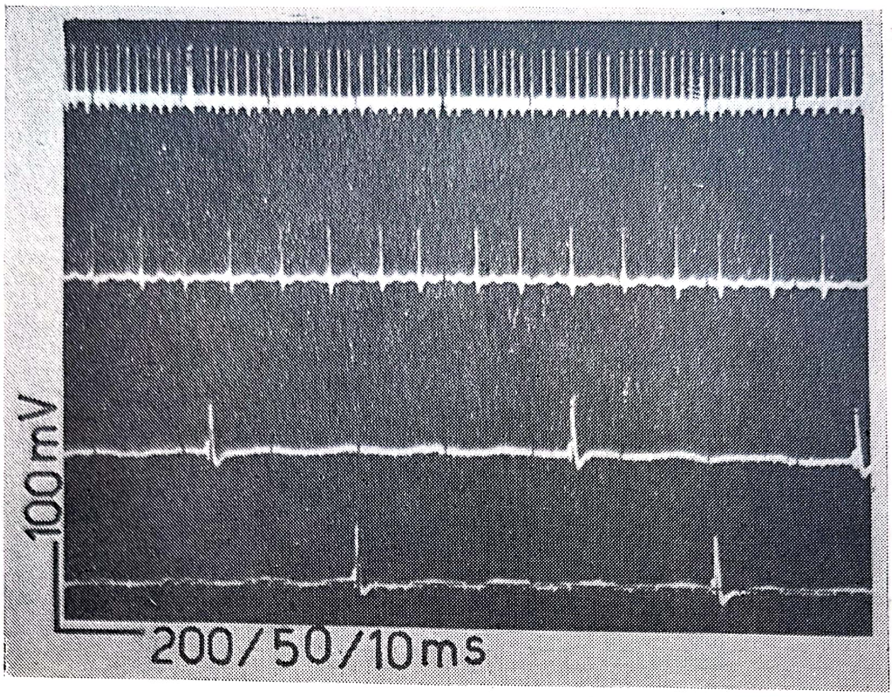

100mV
200/50/10ms

Fig. 93 — Activitate „pseudo-miotonică" (paralizie paroxistică hipokaliemică).

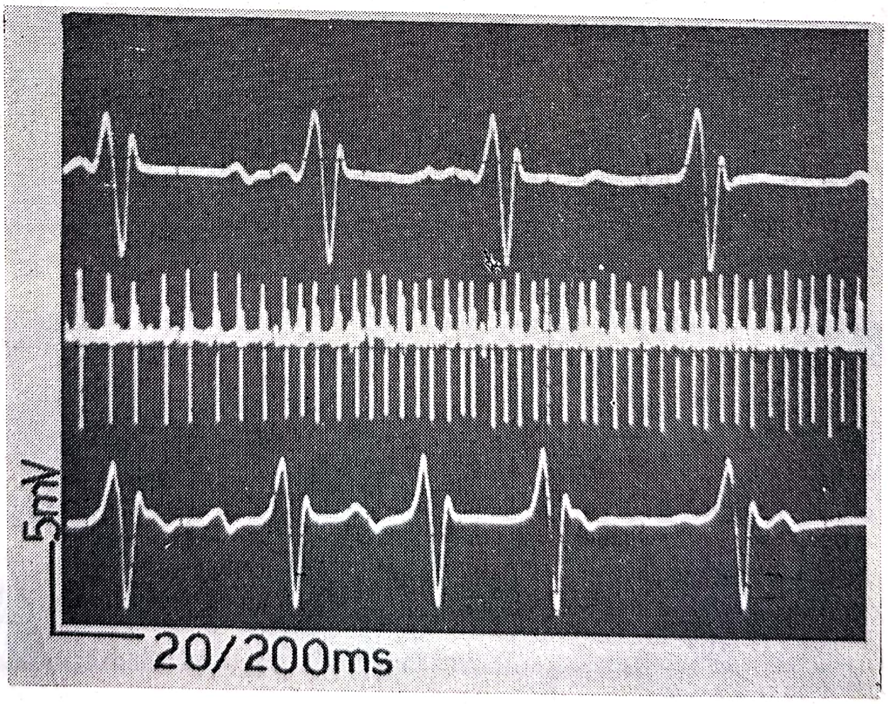

5mV
20/200ms

Fig. 94 — Traseu „neurogen" sincronizat (Kugelberg-Welander).

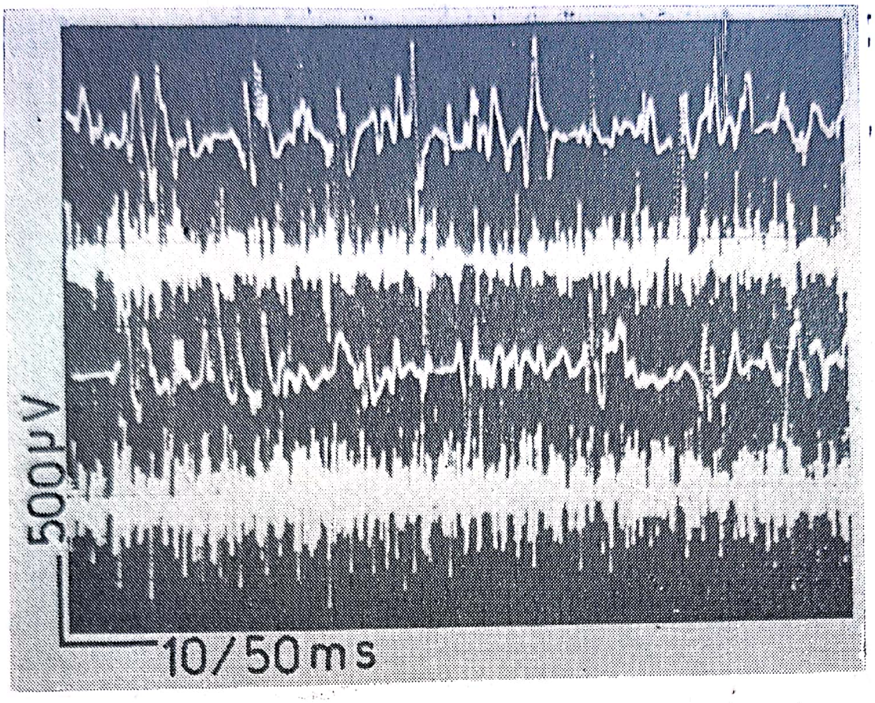


Fig. 95 — Traseu ,,miogen'' interferențial (DMP Duchenne).

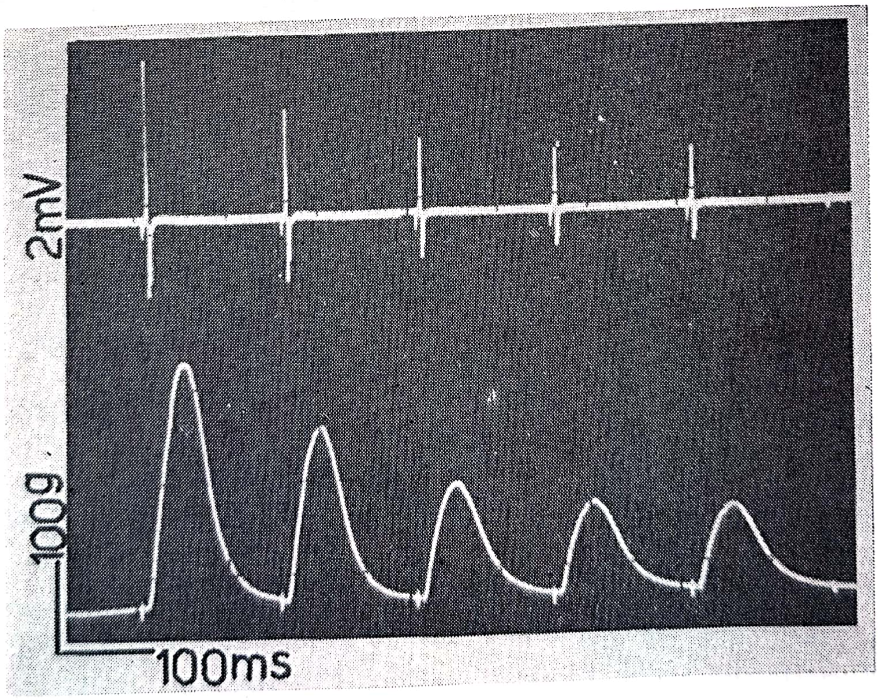


Fig. 96 — Depresie miastenică electrono-mecanică la stimulare supramaximală 30/s. Se observă raportul mult supraunitar între amplitudinile P_1 și P_5.

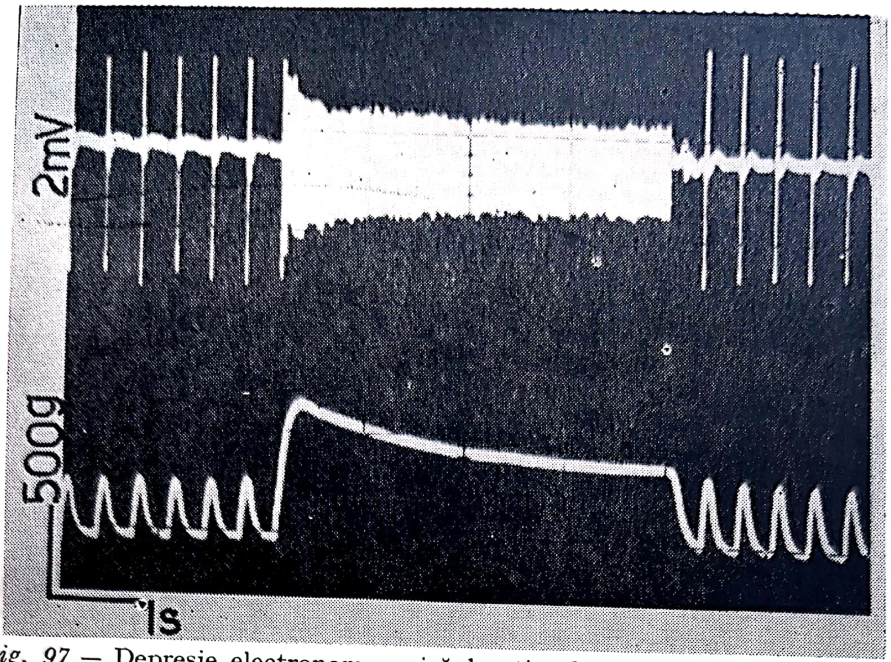


Fig. 97 — Depresie electronomecanică la stimulare supramaximală 30 c/s.

EMG DE STIMULO-DETECȚIE

EMG de stimulo-detecție este metoda cea mai oportună de investigare a blocurilor de transmisie neuromusculară și a funcției de conducere a nervului periferic.

Condițiile de stimulare se impun perfect standardizate, condiție esențială pentru reproductibilitatea rezultatelor. Elementul cel mai important este caracterul supraliminar al stimulului electric aplicat, calculat ca dublul valorii reobazei.

Înregistrările simultane ale potențialului evocat și ale efectului mecanic sînt foarte informative. Ele permit studiul transmisiei sinaptice și al funcționării cuplului excitație electrică depolarizantă-contracție mecanică; implicit, procedeul vizualizează defectele de relaxare sau depresia miastenică.

Depresia miastenică este uneori dificil de evidențiat la nivelul musculaturii proximale și asemenea situații impun procedee de potențare electrică sau farmacologică: prestimulare repetitivă susținută (30 c.s^{-1} timp de 90 secunde), ischemie sau curarizare locală; contraproba este furnizată de testul cu Tensilon (Edrophonium), substanță care reversibilizează în mod pasager blocul miastenic spontan sau indus.

Examenul de electrostimulare în vederea determinării vitezei de conducere a impulsului prin nervii motori este o metodă curentă; amplitudinea redusă a potențialului evocat senzitiv și implicit valoarea modestă a raportului semnal/zgomot de fond, impun utilizarea unor procedee particulare de prelucrare (averager).

BIOPSIA MUSCULARĂ*

Deși practicată de Bilroth pentru unele dintre cazurile lui Erb, în urmă cu aproape un secol, biopsia musculară a devenit o metodă diagnostică de bază numai în ultimele două decenii, odată cu progresele histochimiei și microscopiei electronice.

---

* Autorul mulțumește dr. *Violeta Ionescu* pentru concursul dat la redactarea acestui subcapitol.

Indicațiile examenului biopsic. La modul general, se poate afirma că orice suferință musculară și multe afecțiuni generale pot fi clarificate prin examenul țesutului muscular. Există însă diferențe evidente între gradul de securitate al rezultatelor furnizate de biopsie, în funcție de cîțiva factori prea adesea neglijați :

(1) Momentul prelevării nu este indiferent : recoltarea precoce are toate avantajele și nici un dezavantaj.

(2) Aria din care se prelevează trebuie aleasă atent : amiotrofiile extreme creează riscul de biopsie albă (mușchi distrus) ; de obicei se recurge la un examen EMG, în funcție de rezultatele căruia se decide locul prelevării, preferabil simetric contralateral, pentru a evita artefactele posibile provocate de electrodul explorator (*needle myopathy*). Totuși, dacă examenul EMG precede doar cu 1—2 ore pe cel biopsic, riscurile artefactuale sînt neglijabile.

(3) Metodele de prelucrare a țesutului muscular. Metodele clasice, de rutină (incluzie la parafină și colorațiile comune) sînt adesea mai mult derutante decît informative.

Prelucrarea histoenzimatică este o condiție indispensabilă unui diagnostic corect și precis, deziderat evidențiat și de multiplele nuanțe de semeiologie microscopică inabordabile metodelor histologice de rutină.

Metodele elaborate, de tipul microscopiei electronice și a tehnicilor conexe, citochimiei cantitative, histoautoradiografiei, sînt rezervate unor situații particulare.

(4) Experiența miopatologului. Mai mult ca în orice alt domeniu, ultraspecializarea este un atribut obligatoriu morfologului care abordează patologia neuromusculară. Observatorului neavizat îi scapă o multitudine de aspecte esențiale, de unde derivă și necesitatea constituirii unor laboratoare specializate în interpretarea biopsiilor musculare.

Semeiologia lezională microscopică și ultramiccorospică a țesutului muscular striat.

(1) *Modificări ale mozaicului muscular.* Țesutul muscular este constituit dintr-un mozaic compus din două tipuri de fibre musculare :

Fibre tip I (T1), hiperreactive cu markerii oxidativi (enzime mitocondriale), corespunînd clasicului mușchi „roșu", tonic, lent.

Fibrele tip II (T2), hiperreactive cu ATP-aza miofibrilară și miofosforilază. Tipul II este subdivizibil în două subtipuri, T2A și T2B și, excepțional, conține un al treilea subtip T2C, din care se diferențiază precedentele două (Dubowitz și Brooke, 1974).

În general, pentru un tip dat de fibră, reacțiile între markerii mitocondriali și ATP-aza miofibrilară ($pH = 9{,}4$) sînt complementare, fenomen care constituie criteriul de tipizare cel mai exact. Dependența de pH a activității ATP-azice, marker-ul cel mai fidel, este extremă și acest fenomen constituie sursa a numeroase artefacte și erori interpretative.

TABELUL XV

Tipologia mozaicului muscular

Tipul histoenzimatic	Markeri mitocondriali			A T P – a z e			Miofosforilaza
	NADHTR	S D H	GPDH	bazică pH 9,4	a c i d ă 4,6	4,3	
T1	⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕		○○○○○○ ○○○○○○ ○○○○○○	⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕	○○○○○○ ○○○○○○ ○○○○○○
T2A	++++++ ++++++ ++++++	++++++ ++++++ ++++++	+++++++ +++++++ +++++++	⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕			⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕
T2B	○○○○○○ ○○○○○○ ○○○○○○	○○○○○○ ○○○○○○ ○○○○○○	+++++++ +++++++ +++++++	⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕		⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕
T2C	++++++ ++++++ ++++++	++++++ ++++++ ++++++	○○○○○○○ ○○○○○○○ ○○○○○○○	⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕	○○○○○○ ○○○○○○ ○○○○○○	⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕⊕⊕

⊕⊕⊕⊕⊕⊕ – intens reactiv
++++++ – moderat reactiv
○○○○○○ – slab reactiv
spațiul liber – areactiv.

TABELUL XVI

Modificări ale compoziției mozaicului muscular

	Semnificația patologică	Indicații diagnostice
Grupaje de tip	Reinervare prin colateralele unităților motorii restante. Corespunde hiperdimensionării teritoriului unităților motorii determinabil EMG	Polineuropatii cronice
Predominența de tip	Rezistența diferențiată la factori lezionali	
T1(55%)		Central core disease Distrofia musculară facio-scapulo-humerală
T2 (80%)		Miopatii congenitale Amiotrofii spinale
Deficiențe de tip T2B		Denervări, DMP Duchenne, DMP de centură
Absența T2B		Miotonia congenita Thomsen

Lezarea selectivă a unui anumit tip de fibră constituie uneori un argument diagnostic redutabil.

TABELUL XVII

Atrofiile selective de tip

Tipul de atrofie selectivă	Semnificația patologică	Indicații diagnostice
T1 (asociată frecvent cu fibre angulare)	Întreruperea precoce a fluxului axoplasmatic și a transportului de factori trofici	Miopatia centronucleară Miopatia nemalinică Central core disease. Distrofia miotonică Steinert (m. biceps). Miozita reumatismală
T2	Reflectă atrofia de inutilizare și în minimă măsură efectele denervării	Polimiozite Miastenie Colagenoze Parkinsonism
Atrofia neselectivă perifasciculară	Regenerare defectuoasă?	Hipotonia congenita Thomsen Polimiozite
Hipertrofia neselectivă	Solicitare intensivă a fibrelor restante	DMP Amiotrofii spinale și polineuropatice

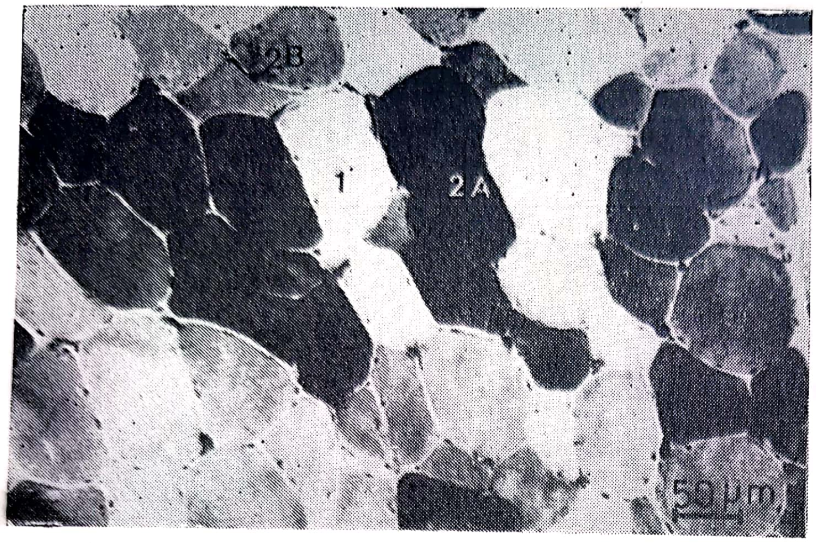


Fig. 98 — Mozaic muscular constituit din trei populații de fibre T_1, T_{2A}, T_{2B} (ATP-aza miofibrilară).

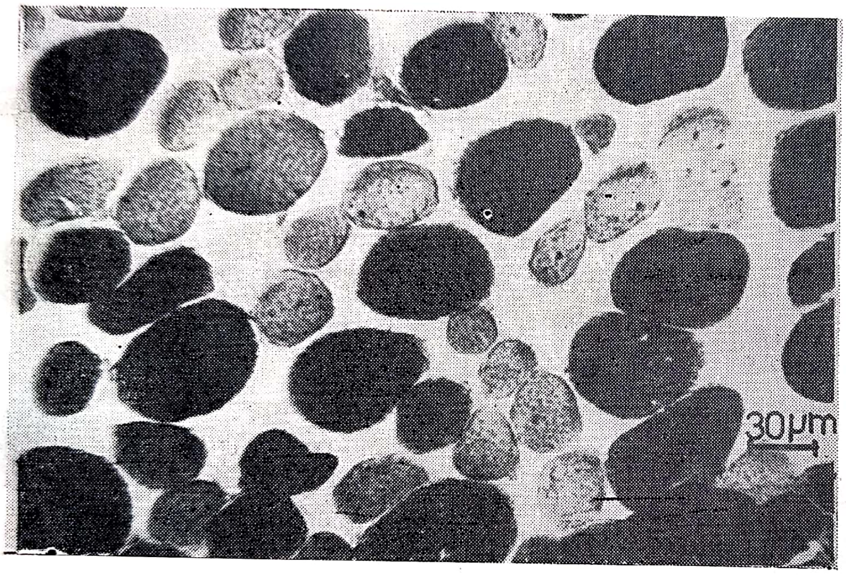


Fig. 99

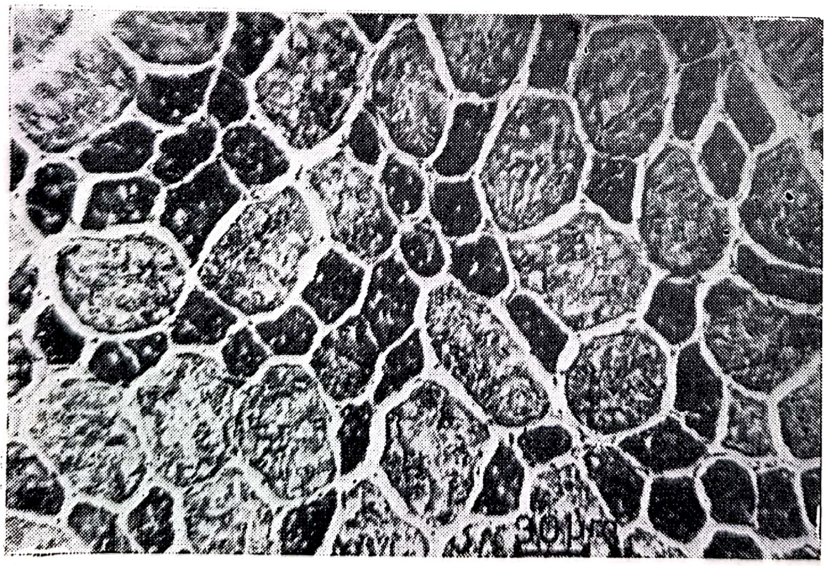


Fig. 99 și *100* — Atrofie selectivă T_1 (distrofie miotonică Steinert) (ATP-aza miofibrilară și, respectiv NADHTR).

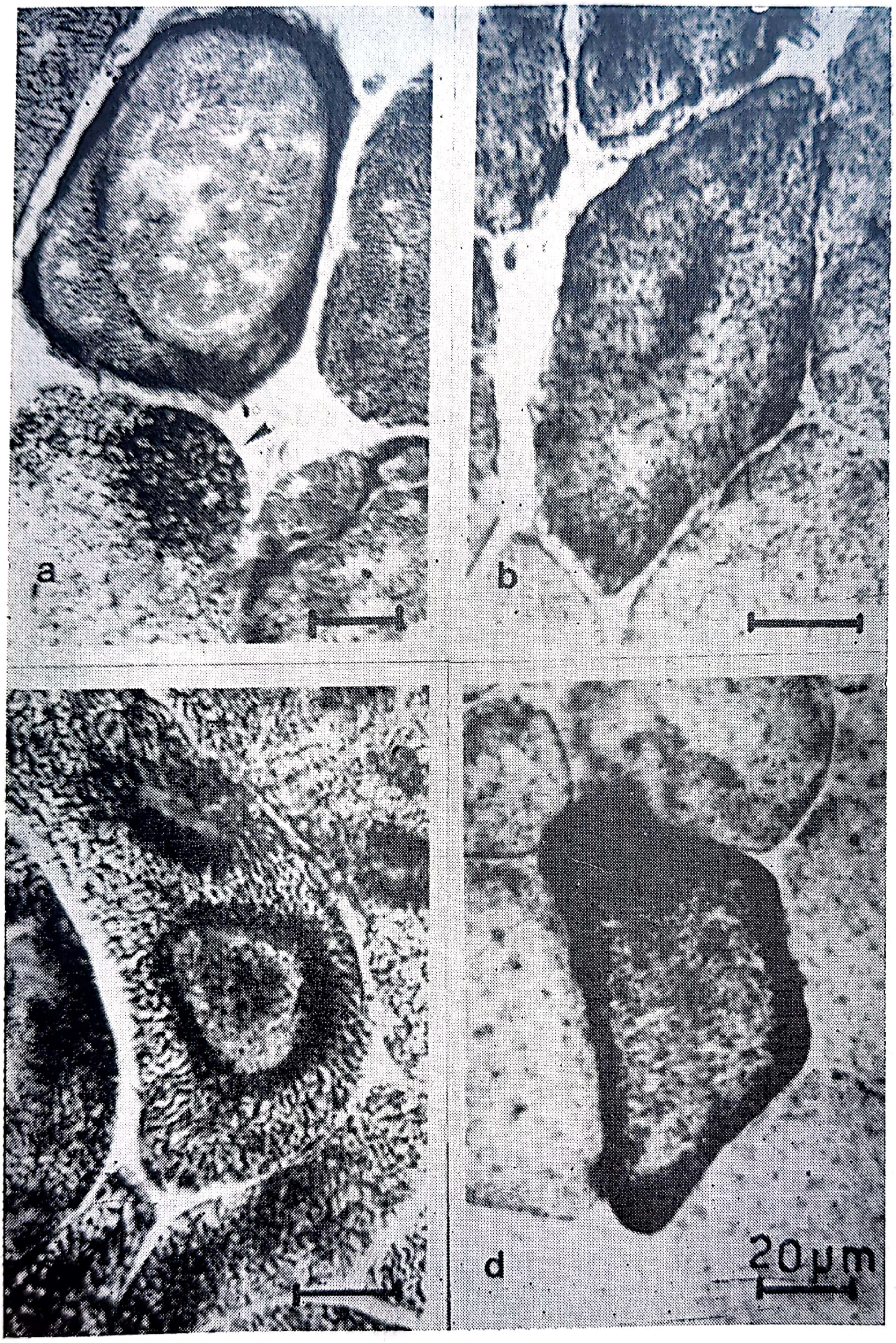


Fig. 101 a, b, c, d — *a, b* — Distrofie miotonică : Agregate tubulare (NADHTR). *c* — SLA : fibră „super-target", prezentînd patru zone reactive concentrice (NADHTR). *d*. — Oftalmoplegie plus : fibre *ragged-red* (NADHTR).

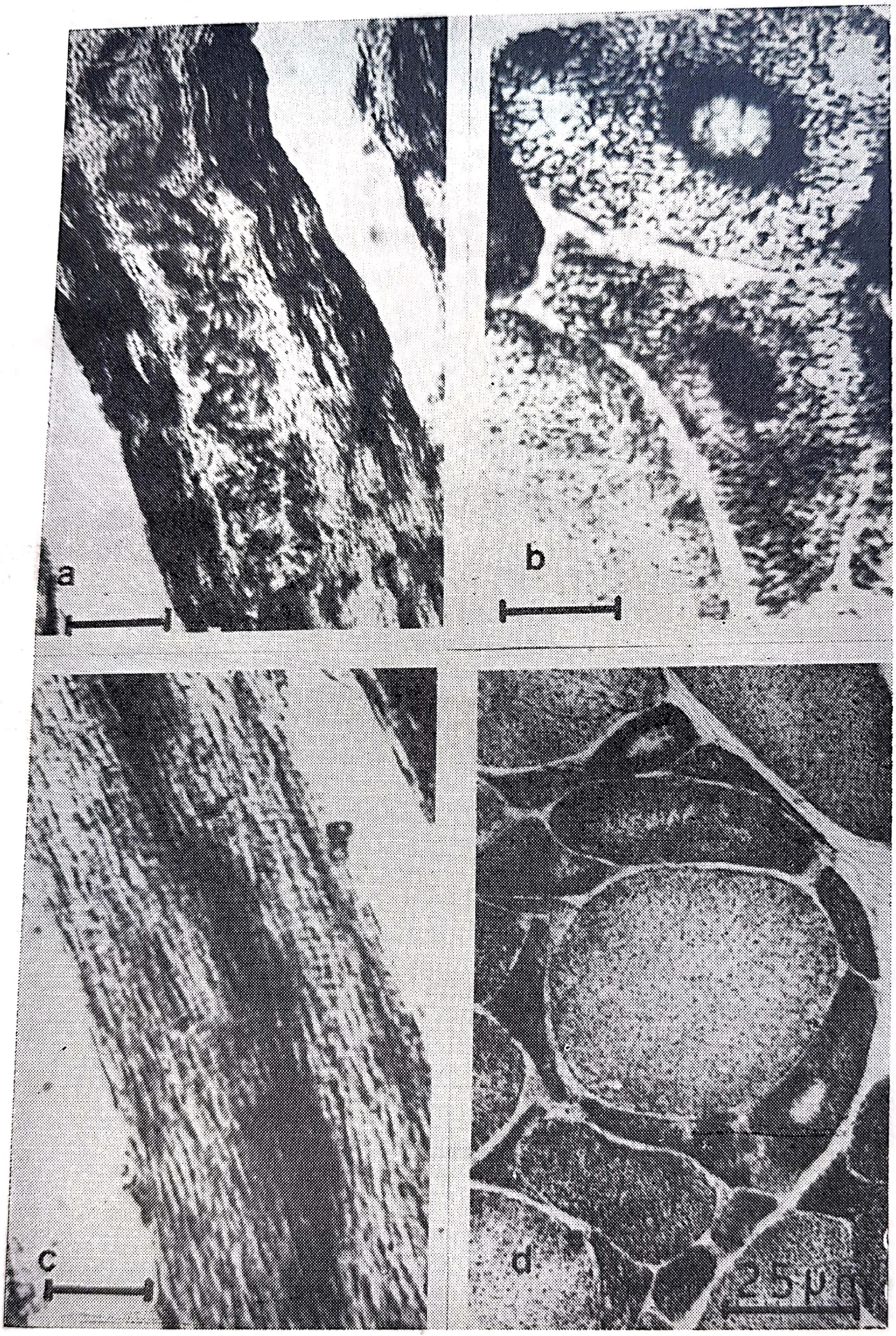


Fig. 102 a, b, c, d — *a.* SLA : fibră target (longitudinal, HPT). *b.* SLA : fibră target şi core inversat (NADHTR). *c.* SLA : core inversat (HPT). *d* — SLA : fibre angulare targetoide (NADHTR).

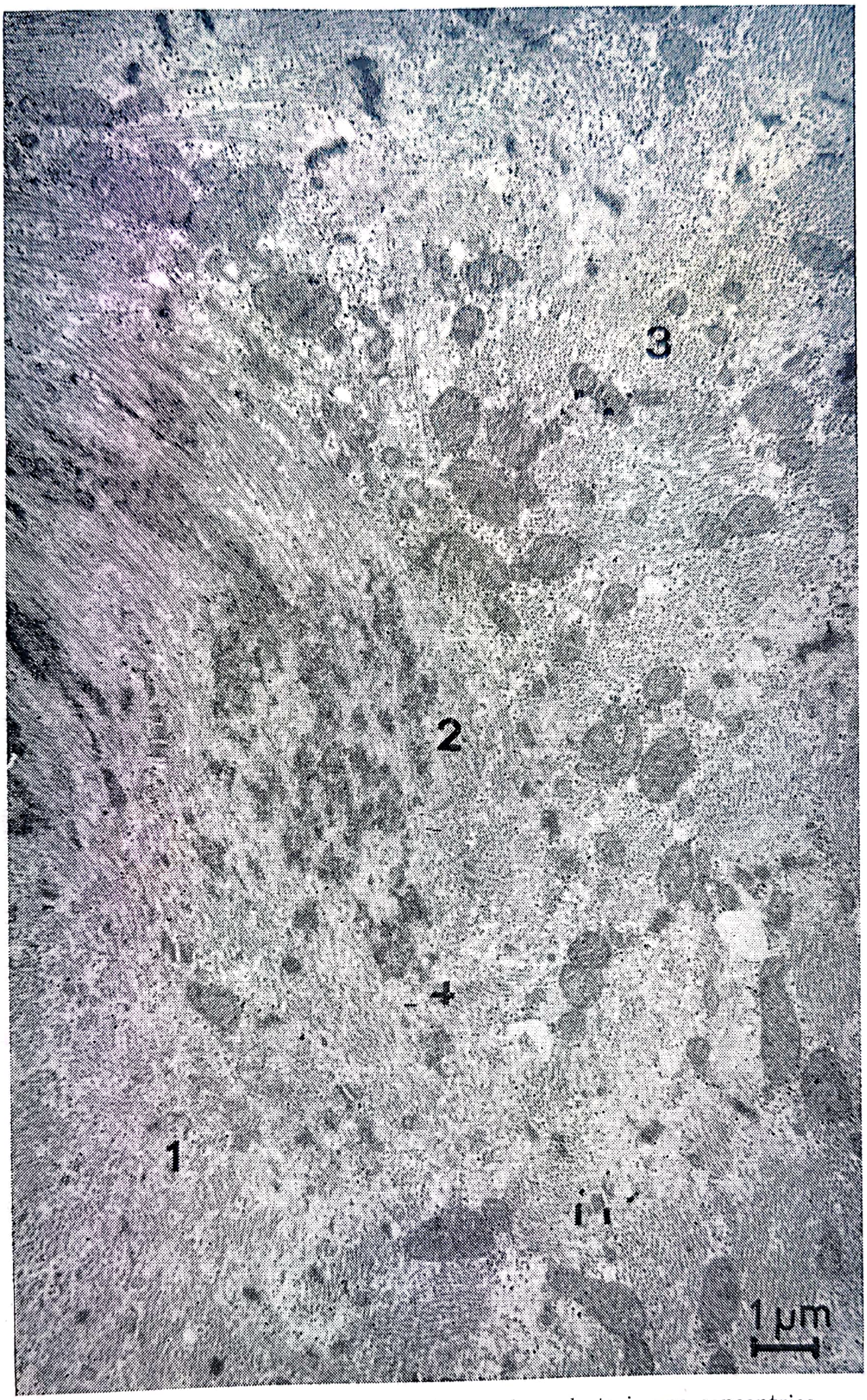


Fig. 103 — SLA : fibră target : se disting clar cele trei zone concentrice.

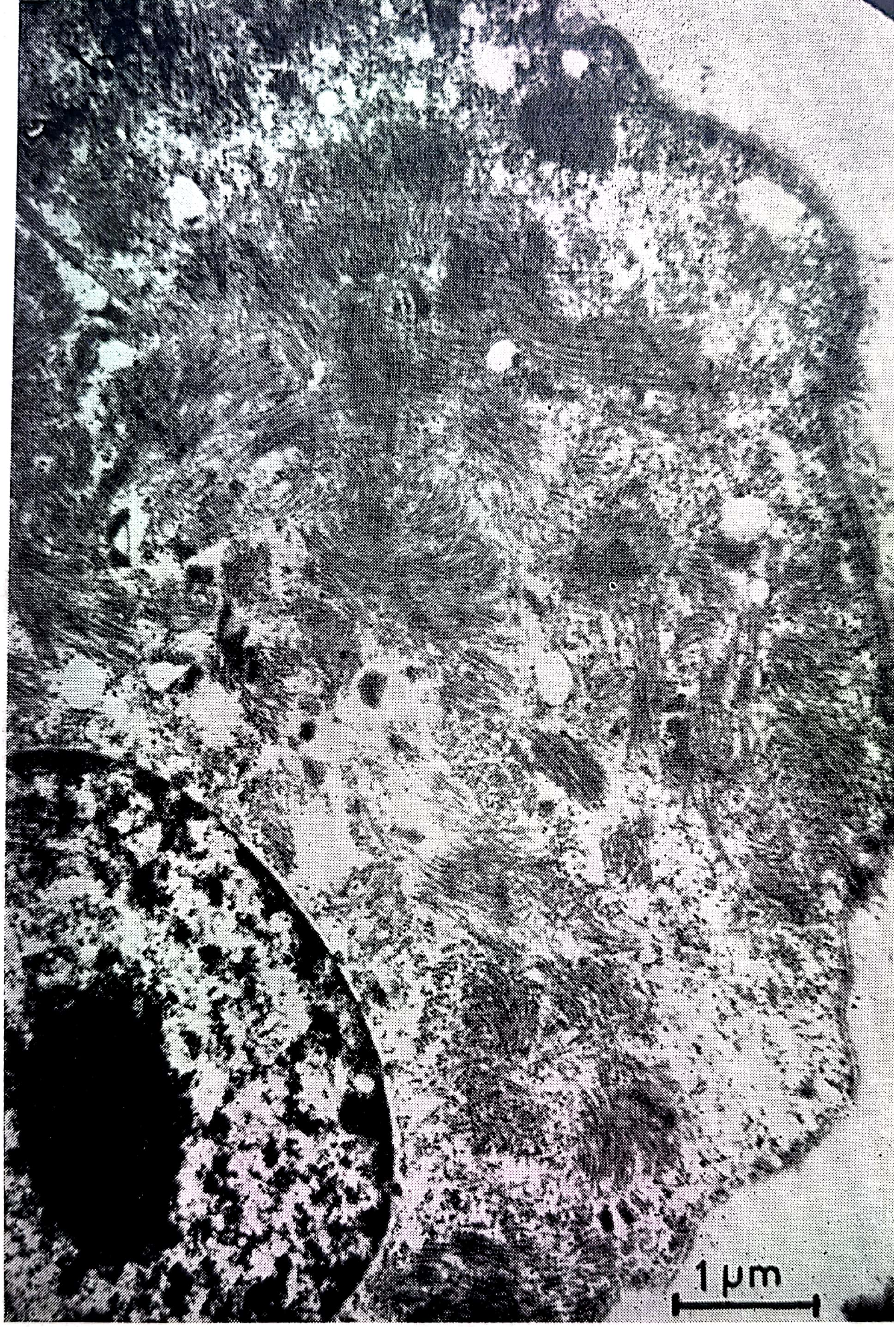


Fig. 104 — Artrogripoză neurogenă: dezorganizări miofibrilare extinse.

Interpretarea datelor morfometrice reclamă un studiu statistic, care va confirma realitatea modificărilor dimensionale şi tipul lor; impresia vizuală este de obicei suficientă, dar o cuantificare a fenomenului este de preferat.

Dedifereníierea mozaicului muscular, care echivalează cu imposibilitatea de a tipiza fibrele ~~constituente,~~ chiar prin utilizarea citofotometriei, sugerează imaturitatea ţesutului contractil; nu întîmplător fenomenul este frecvent observat în patologia miogenezei (central core, miopatia centronucleară/miotubulară).

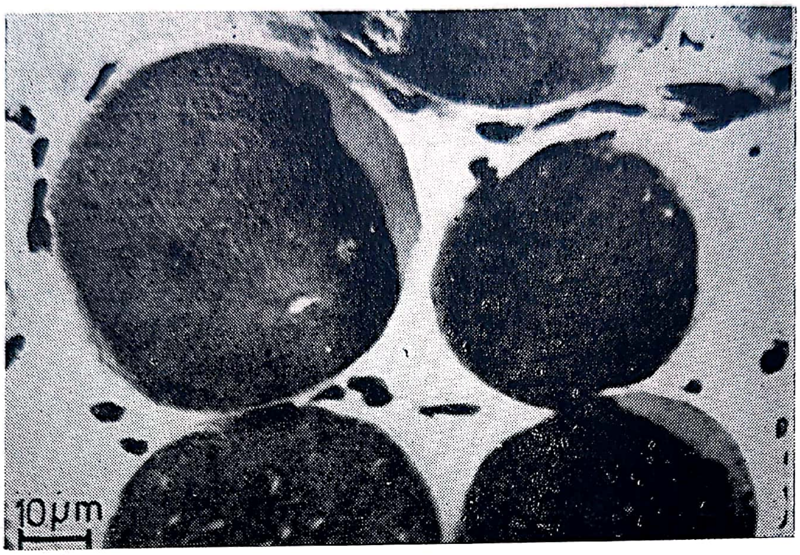


Fig. 105 — Distrofie miotonică Steinert: mase sarcoplasmatice (tricromic Masson).

Heterogenitatea dimensională caracterizează în special procesele distrofice. Raportul dintre dimensiunile extreme, selectate din eşantionul de fibre studiate, se cifrează uneori la 1:30 (5—150 µm). La originea fenomenului se incriminează, alături de atrofie şi hipertrofie, procesul de fragmentare (splitting).

(2) *Alterările citoarhitectonice ale fibrelor musculare.* Citoarhitectonia fibrelor musculare striate suferă modificări, vizualizabile clar doar cu metode histoenzimatice şi ultrastructurale.

(3) *Leziunile substructurilor celulare.* Studiul analitic al materialului muscular relevă atît histologului, cît şi observaţiei electronomicroscopice, alterări variate ale structurilor constituente ale fibrei musculare striate.

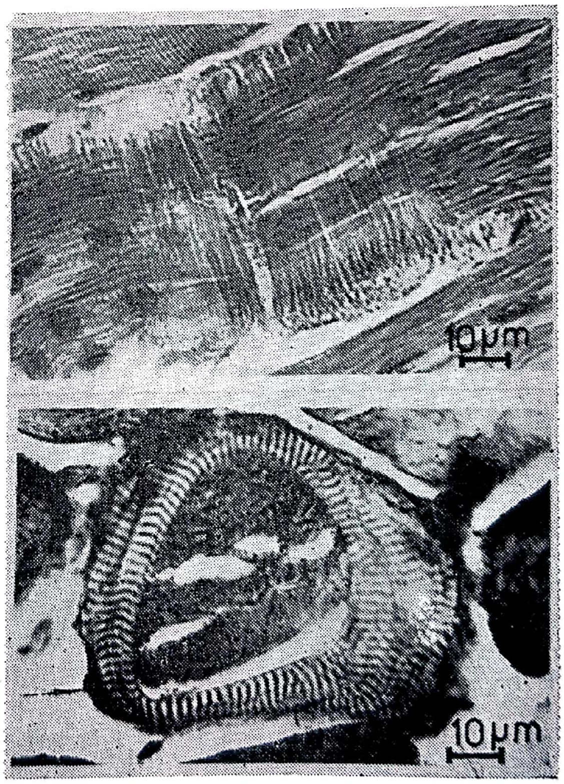


Fig. 106 — Distrofie miotonică Steinert: fibre anulare (ringuri) (Allochron Lille).

(4) *Reacția interstițială* este vizibilă în special în miopatiile inflamatorii și prin excelență în polimiozite. Uneori tipul de celulă dominant poate certifica diagnosticul (celulele gigante în polimiozita sarcoidozică). Elementele macrofage sînt constant asociate eozinofiliei fibrelor și prezente în focarele de necroză, chiar în procesele distrofice.

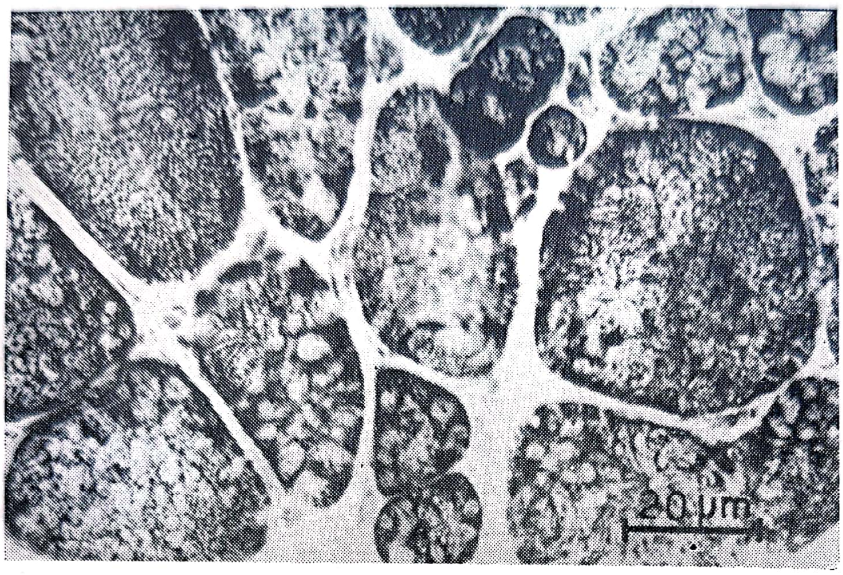


Fig. 107 — DMP de centură : fibre „cariate" și lobulate (NADHTR).

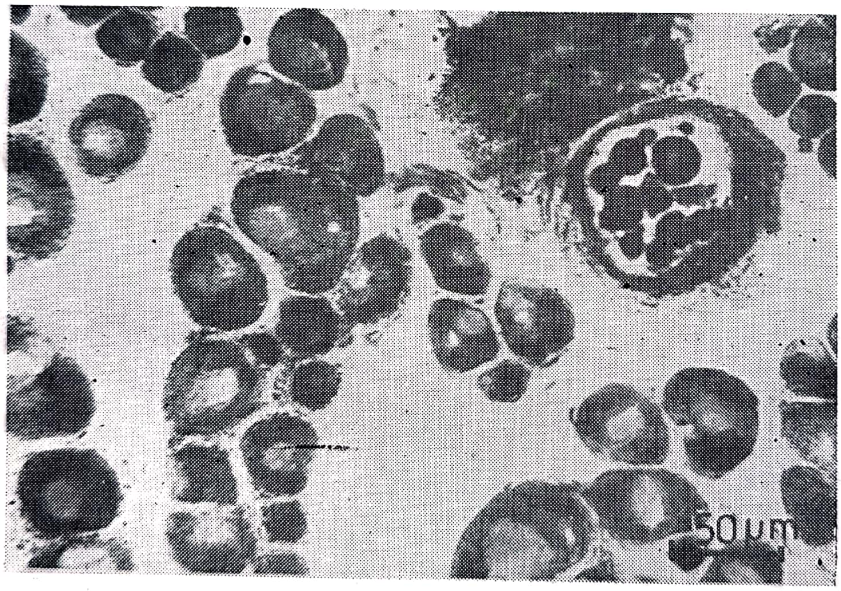


Fig. 108 — Central Core disease — se remarcă respectarea fibrelor intrafuzale (SDH) DMP Duchenne.

Leziunile vasculare sînt nespecifice cu excepția polimiozitei din periarterita nodoasă.

Meta- și/sau hiperplazia conjunctivă este numitor comun al tuturor leziunilor distrofice, denervative sau inflamatorii în stadiul final al evoluției.

(5) *Eforturile regenerative* sînt vizibile pînă în stadiile avansate în toate tipurile lezionale, inclusiv în cel distrofic, sub forma bazo-

filiei, nucleilor veziculoși și celulelor satelite. Caracterul multinucleat și rezistența membranei bazale conferă celulei musculare mari capacități regenerative.

(6) *Leziunile unor structuri specializate.* Fusul neuro-muscular se distinge printr-o remarcabilă rezistență la factorii lezionali. Elementele intrafuzale sînt relativ bine conservate în situații în care fibrele extrafuzale prezintă leziuni grave, sau sînt complet dezintegrate.

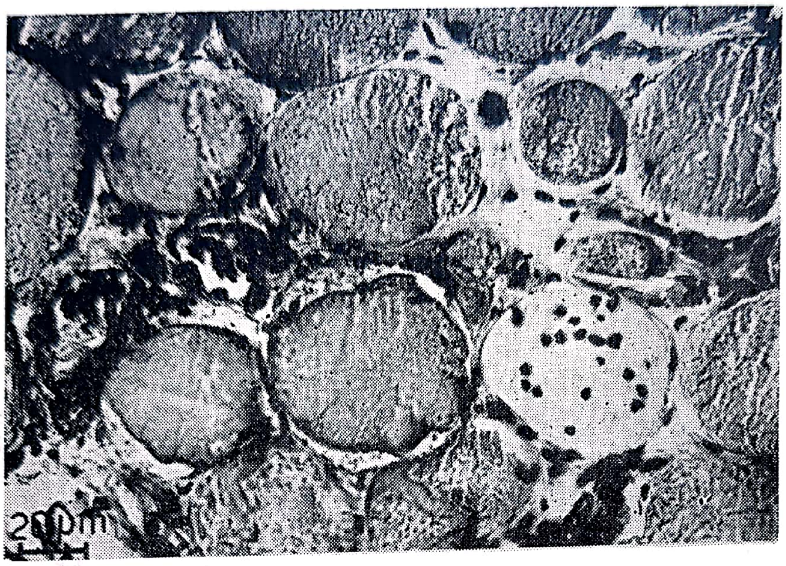


Fig. 109 — Biopsia „miogenă" : heterogenitate dimensională, hiperplazie conjunctivă exuberantă, necroză cu fagocitoză (Van Gieson).

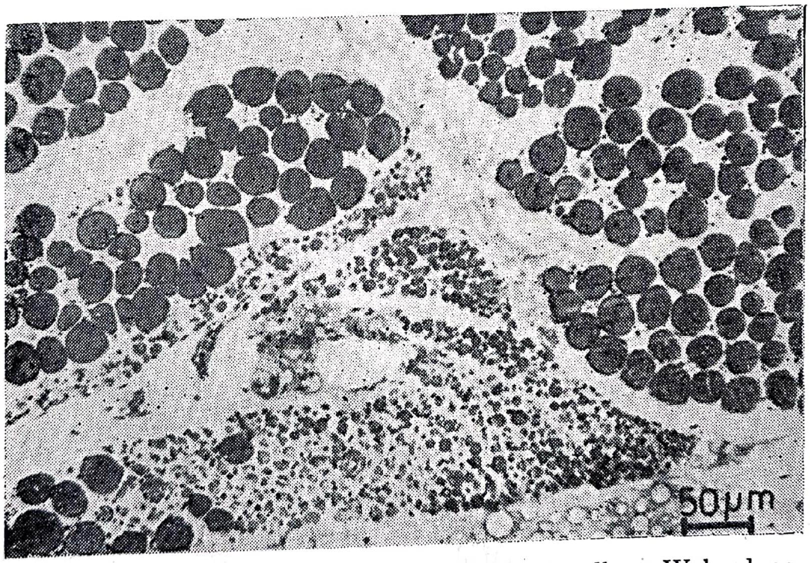


Fig. 110 — Amiotrofie spinală pseudomiopatică Kugelberg-Welander : biopsie „neurogenă" : atrofie insulară perfect circumscrisă (tricromic Masson).

Multiplicarea fibrelor intrafuzale (peste 10) a fost semnalată în distrofia miotonică ; frecvența anormală a fusurilor normal structurate a fost descrisă în sindromul artrogripotic.

Placa neuromusculară prezintă modificări variate și nespecifice (plăci dismorfice, plăci displazice), chiar într-o interpretare ultrastructurală

TABELUL XVIII

Modificările citoarhitecturale

	Particularități morfologice	Semnificație patogenică	Indicații diagnostice
Central core	Areactivitate centrală pentru markerii mitocondriali, afectînd fibrele T1*. În zona centrală mitocondriile lipsesc, materialul miofibrilar fiind prezent (core structurat) sau simetria sarcomerului apare dezorganizată (core destructurat)	Denervare parțială în miogeneza precoce	Central core disease Multicore disease
Reversed core	Hiperreactivitate oxidativă centrală predominent în fibrele T1 atrofice	Denervare precoce	Polineuropatii, SLA
Fibre target	Vizibilă cu markerii mitocondriali, se distinge prin trei zone concentrice: (1) centrală vidă ; (2) intermediară hiperreactivă ; (3) periferică normală. Specifică T1	Denervare precoce	SLA Polineuropatii rapid evolutive
Fibre angulare		Denervare ?	Polineuropatii DMP facio-scapulo-umerală
Targetoid fibre	Similar structurii target, dar fără zonă intermediară	Denervare ? Reinervare ?	SLA Polineuropatii Polimiozite
Fibre anulare (ring-uri)	Fascicul periferic de miofibrile orientate aberant, perpendicular pe axul fibrei. Evidentă cu metoda PAS și hematoxiline	Incertă	Distrofia miotonică Miopatia anulofibrilară Fiziologic în zona de inserție tendinoasă
Mase sarcoplasmatice	Zone periferice areactive enzimatic conținînd nuclei, de obicei separate de un inel fibrilar de restul fibrei. Evidentă cu colorații tricromice	Incertă	Distrofia miotonică
Fibre „Scufița Roșie”	Acumulări PAS pozitive subsarcolemice	Incertă	Glicogenoze Diskaliemii
Fibre „cariate” „Fibre lobulate”	Rețeaua reactivă a markerilor mitocondriali neregulată, aglomerări de formazan care septează suprafața fibrei	Leziuni distrofice	DMP de centură DMP facio-scapulo-umerală
Fibre „Ragged-red”	Aspect tigrat conferit de precipitatele de formazan aglomerate subsarcolemic în depozite masive. Mai constant hipertinctorialitatea subsarcolemică se evidențiază cu metodele tricromice. În zonă există numeroase mitocondrii, unele anormal structurate	Incertă	Oftalmoplegia plus

TABELUL XVIII

	Particularități morfologice	Semnificație patogenică	Indicații diagnostice
Agregate tubulare	Zone de hiperreactivitate NADHTR, dar areactive pentru GPDH, SDH și ATP-aze, vizibile în aria centrală a fibrei. Electronooptic corespund unor structuri tubulare dispuse în formă de orgă. Vizibile în T2B	Variații frecvente și extreme ale gradienteIor osmotice (?)	Diskaliemii Glicogenoze
Corpii citoplasmatici	Structuri de formă neregulată, cu centru euzinofil, circumscrise de un halou palid.	Incertă	Colagenoze

* Sporadic și în fibrele T2 dar nu în cele intrafuzale.
Uneori imposibil de diferențiat de central core destructurat (core targetoid).

morfometrică. Denervarea induce cele mai evidente alterări structurale ale plăcii, în special în ceea ce privește reactivitatea sa colinesterazică, care diminuă evident ; miastenia nu înseamnă de obicei o leziune evidentă a acestei structuri specializate.

Criteriile de interpretare a biopsiei musculare și conduita diagnosticului morfologic.

Din experiență pe 1320 biopsii, rezultă că un punctaj de 10 puncte asigură un diagnostic corect pentru p 0,05.

Examenul biopsiei musculare reprezintă doar o etapă în diagnosticul unei afecțiuni a unității motorii. Valoarea este inegală și trebuie apreciată în contextul altor metode de diagnostic cu care se impune corelată.

ENZIMOGRAMA SERICĂ

Studiul activităților enzimatice în serul bolnavilor cu afecțiuni neuromusculare reprezintă teste diagnostice de mare eficiență. Modelul enzimogramei serice în variate leziuni musculare este condiționat de unele elemente de extremă semnificație :

— Hiperactivitățile vizează enzime de origine sarcoplasmatică, în special creatinfosfochinaza (E.C.2.7.3.2) și aldolaza (E.C.4.1.2.7).

— Investigația paralelă a fracțiunilor izoenzimatice relevă că izoenzimele musculare determină hiperenzinemia.

Enzimograma este în primul rînd un element de diagnostic diferențial și, în subsidiar, un criteriu de urmărire a evoluției procesului morbid.

Tendința de normalizare a enzimogramei are semnificații diferite, în funcție de natura procesului patologic :

(1) În DMP indică epuizarea sursei de enzimă ca urmare a extinderii procesului amiotrofic.

(2) În polimiozite, normalizarea enzimogramei anticipează vindecarea clinică și anatomică, iar reapariția hiperenzinemiei, o iminentă recădere.

TABELUL XIX

Leziunile substructurilor celulare

Substructura	Modalitatea lezională	Semnificația	Indicații diagnostice
Nucleul	Centralizare (4%)	Certitudine lezională	Miopatie centronucleară
		Incertitudine patogenică	Distrofie miotonică Denervări, DMP
	Tahicromic	Denervare	SLA Polineuropatii
	Picnotic	Distrofie	Distrofie miotonică DMP facio-scapulo-umerală
	Tigroid	Denervare	Polineuropatii motorii
	Veziculos	Regenerare	DMP
	Incluzii paracristaline	Virale ?	SLA Polimiozite
Materialul miofibrilar	Dispariția striațiilor transversale	Degenerescența Zenker, necroză	Nespecifică Mioliza acută
	Dezorganizări ale simetriei sarcomerul, modificări ale benzii Z (zigzagări, streaming, structuri nemalinice)	Disfuncție trofică denervativă	Amiotrofii neurogene Distrofia miotonică Nemaline myopathy
	Destructurări sau dezorganizări zonale : central core, ring-uri, mase sarcoplasmatice, corpi zebrați	Denervare precoce ? în miogeneză	Miopatii omonime
Mitocondriile	Modificări dismorfice	Incertă	Miopatiile Megaconială Pleoconială
	Incluzii paracristaline	Incertă	Glicogenoze Miopatii mitocondriale Oftalmoplegia plus
	Hipersegmentare („condensare”)		Miopatii mitocondriale
Sistemul sarcotubular	Dilatații vacuolare	Cataclism osmotic Tezaurizări	Diskaliemii Glicogenoze Lipidoze
	Proliferare inclusiv segmentarea triadelor cu formare de agregate tubulare	Denervare	Amiotrofii spinale Polineuropatii Distrofia miotonică Miopatii rare
Lizozomii	Vacuole autofage cu intensă activitate fosfatazică acidă	Leziuni grave, în stadiul final	Glicogenoze. DMP Polimiozite
	Figuri mielinice. Lipopigmenți (lipofuscina)		Leziuni grave indiferent de etiologie
Sarcoplasma	Depozite excesive de glicogen	Enzimopatii	Glicogenoze
	Depozite lipidice	Enzimopatii	Lipidoze
	Corpi dermatoglifici	Incertă	Miopatiile omonime
	Corpi reductori		
Sarcolema	Pinocitoza frapantă	Transfer activ de ioni	Diskaliemii
	Soluții de continuitate	Distrofie	DMP

TABELUL XX

Criterii de diagnostic morfologic

Calitatea elementului lezional	Distrofie	Denervare	Polimiozite
Specifice (5 puncte)	—	Fibre target Atrofie T2 Core inversat	Atrofie perifasciculară
Indicative (3 puncte)	Leziuni difuze	Leziuni insulare	Infiltrat polimorf interstițial
	Necroză, fagocitoză	Atrofie de tip	Eforturi regenerative
		Grupaje de tip	
Sugestive (2 puncte)	Nuclei centrali Metaplazie lipidică Heterogenitate dimensională indiscriminată	Fibre angulare	Hiperplazie conjunctivă
Elemente derutante (— 2 puncte)	Insule de fibre angulare Atrofie T1	Nuclei centrali	Absența infiltratului
	Aspect de mușchi distrus „Miopatia în neuropatie Neuropatia în miopatie"		
Elemente de excludere (5 puncte)	Leziuni strict teritorializate Fibre „target" Grupaje de tip	Leziuni difuze	

TABELUL XXI

Valoarea relativă a metodelor paraclinice în patologia unității motorii

Metoda diagnostică	Valoare		Neinformativă
	Decisivă	Indicativă	
Enzimograma	DMP *	Polimiozite Denervări	Miopatii rare
Ionograma	Diskaliemii	Miopatii endocrine	
EMG	Miotonii Miastenie Denervări	DMP Polimiozite Miopatii endocrine	Miopatii rare
Biopsia musculară	Miopatii rare (central core, nemalinică, centronucleară, miopatii mitocondriale) Polimiozite Denervări Distrofia miotonică	DMP Miastenie Miopatii endocrine	Miotonia Thomsen

---

* Cu excepția formelor oculare.

TABELUL XXII

Semnificația diagnostică a enzimogramei serice în afecțiunile unității motorii

	Decisivă	Informativă	Subsidiară
Diagnostic	DMP Duchenne Becker-Kiener	DMP facio-scapulo-humerală	DMP oculară Polineuropatii Miotonii
	Scapulo-humerală	Polimiozite Starea de vectoare	
	Amiotrofii spinale*		
Prognostic	Polimiozite		

* prin normalitate.

TABELUL XXIII

Algoritm de prelucrare biochimică a biopsiei musculare

Procedee	Obiective	Semnificație diagnostică
Biopsie 2 g introdusă imediat într-un mediu izoterm 2—4° C Omogenizare (Warringblendor) Centrifugare fracționată		
Fracțiunea I nuclei	Investigarea structurii și compoziției DNA	Patologia miogenezei
miofibrile	Miozina fetală ATP-aza actomiozonică	Miopatia nemalinică și alte anomalii ale elementelor contractile
Fracțiunea II mitocondrii	P/O, Ca-uptake, pe substrate diferite controlul respirator Lipidologia membranelor Carnitina și enzimele conexe	Patologia mitocondrială
Fracțiunea III sarcoreticulară	Lipidologia membranelor Ca-uptake ATP-azele reticulului	Miotonii, alte miopatii sarcoreticulare Denervări
Fracțiunea IV supernatant sarcoplasmatic	Enzimele glicolizei cantitativ și izoenzimatic, metaboliți (glicogen)	Glicogenoze DMP

DETERMINĂRI BIOCHIMICE DIN ȚESUTUL MUSCULAR

O investigație exactă a unui caz de afecțiune neuromusculară presupune studii biochimice efectuate direct asupra țesutului muscular prelevat biopsic.

O biopsie de cca 2 g permite un studiu extensiv al metabolismului muscular. Se procedează conform unui algoritm de lucru inspirat de rezultatele metodelor de investigaţie indirecte, aplicate în precedenţă.

Metodele biofizice (studiul punctului de tranziţie termică Tm al ADN, analiza spectrelor RPS, RMN şi IR) sau radioizotopice permit o aprofundare dinamică a semnificaţiei anomaliilor metabolice relevate de studiile biochimice.

Metodele imunologice şi imunochimice îşi manifestă valenţele diagnostice în afecţiuni cu determinism imunitar, în special în sindromul miastenic şi în polimiozite. Factorul antinuclear şi anticorpii antimiozinici sînt prezenţi la aproape jumătate din cazuri.

BIBLIOGRAFIE

(1) Adams, R. D., Denny-Brown, D., Pearson, C. M. — Diseases of muscle, Harper & Row, York (1962)
(2) Adams, R. D. — Diseases of muscle, Harper & Row, New York (1975)
(3) Basmajian, J. V. — Muscles alive, Williams & Wilkins, Baltimore (1967)
(4) Bennett, M.V.L. — Synaptic transmission and neuronal interaction, Raven Press, New York (1974)
(5) Bethlem, J. — Muscle pathology, North-Holland, Amsterdam — London (1970)
(6) Bourne, G. H., Golarz, M. N. — Muscular dystrophy in man and animals, Karger, Basel (1963)
(7) Bradley, W. G. — Disorders of peripheral nerves, Blackwell, Oxford (1974)
(8) Bradley, W. G., Gardner-Medwin, G., Walton, J. N. (Eds.) — Recent advances in myology, Excerpta Medica, Amsterdam (1975)
(9) Csillik, B. — Functional structure of the post-synaptic membrane in the myoneural jonction, Akademiai Kiado, Budapest (1965)
(10) Cohen, H. L., Brumlik, J. — A manual of electroneuromygraphy, Harper & Row, New York (1968)
(11) Desmedt, J. E. (Ed.) — New developments in EMG and clinical neurophysiology, Basel (1973)
(12) Dreyfus, J. C., Schapira, G. — Biochemistry of hereditary myopathies, Ch. C. Thomas, Springfield (1962)
(13) Dubowitz, V. — Developing and diseased muscle, William Heineman, Leicester (1968)
(14) Dubowitz, W., Brooke, M. H. — Muscle biopsy a modern approach, Saunders, London (1973)
(15) Fields, W. S. (Redactor) — Myasthenia gravis, Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 183, pp. 1—386, New York (1971)
(16) Greenfield, J. G., Shy, M. G., Alvord, E. C., Berg, L. — In atlas of muscle pathology in neuromuscular diseases, Livingstone, London (1957)
(17) Hausmanowa-Petrusewicz, I., Jedrzejowska, H. (Eds.) — Structure and function of normal and diseased muscle and peripheral nerve, Polish Medical Publishers, Warsaw (1974)
(18) Heyok, H., Laudahn, G. — Die progressiv-dystrohischen myopathien, Springer, Berlin — Heidelberg — New York (1969)
(19) Hopf, H. C., Struppler, A. — Eelektromyographie, Thieme, Stuttgart (1974)
(20) Hubbard, J. I., Llinsa, R., Quastel, D. M. J. — Electrophysiological analysis of synaptic transmission, Edward Arnold, London (1969)
(21) Hughes, J. T. — Pathology of muscle, Saunders, Philadelphia — London — Toronto (1974)
(22) Isch, F. — Electromyographie, Doin-Deren, Paris (1963)
(23) Kuhn, E. (Ed.) — Progressive muskeldystrophie-myotonie-myasthenie, Springer, Berlin — Heidelberg — New York (1966)
(24) Kunze, K., Desmedt, J. E. (Eds.) — Studies on Neuromuscular Diseases, Karger, Basel (1975)
(25) Lenman, J. A.R. — Clinical neurophysiology, Blackwell, Oxford (1975)

III

PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN NEUROLOGIE

L. POPOVICIU și I. PASCU

1. BAZELE FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE ALE TERAPEUTICII MODERNE ÎN PATOLOGIA NEUROLOGICĂ. PRINCIPII TERAPEUTICE GENERALE

1.1. BAZELE FIZIOLOGICE ALE TERAPEUTICII MODERNE ÎN PATOLOGIA NEUROLOGICĂ

Abordarea acestei problematici incumbă o sarcină extrem de dificilă, dar în același timp deosebit de interesantă și de utilă. Într-adevăr, progresele remarcabile în fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos au dus la o lărgire considerabilă a posibilităților de înțelegere a mecanismelor diverselor afecțiuni neurologice și, implicit, a posibilităților terapeutice. Se știe că astăzi se vehiculează pe piața mondială un număr impresionant de produse farmaceutice destinate suferințelor nervoase. Dar cîte dintre acestea sînt realmente eficace și lipsite de nocivitate? Adesea arsenalul terapeutic se utilizează fără discernămînt, fără a se ține seama de multitudinea de factori patogenetici, precum și de posibilitățile reale de „recepționare" și de utilizare din partea sistemului nervos.

Am asistat în ultimele decenii la o cunoaștere din ce în ce mai aprofundată a multiplilor agenți patologici care pot acționa la nivelul sistemului nervos: factori traumatici, tulburări vasculare în constelații de afecțiuni și de sindroame topografice minuțios descifrate, tulburări anoxice de cauze toxice și metabolice, reacții alergice și imunopatologice, diverse boli de agresiune și de autoagresiune, infecții de variate etiologii, intoxicații exo- și endogene, tumori de diverse naturi și localizări, boli carențiale, tulburări metabolice cu implicații lezionale la diverse nivele, afecțiuni genetice bine conturate sau presupuse și în curs de descifrare, boli degenerative sistematizate ș.a.

Dacă Paul Cossa își putea permite să recunoască în prestigioasa sa ,,Thérapeutique neurologique et psychiatrique'' (1958) că ,,unei pluralități de agenți patologici'' îi corespunde ,,o monotonie de mecanisme lezionale'', astăzi nu se mai poate afirma același lucru. Cercetările biochimice și histochimice moderne au conturat o amplă și complicată patologie biochimică, cu entități patochimice bogat diversificate, la care trebuie să se adreseze și o terapeutică adecvată, diversificată. Reglarea neurocibernetică (Voiculescu și colab., 1974) de o extraordinară complexitate și precizie se bazează pe activitatea interconectată a unor mediatori chimici, a neuromodulatorilor și a ,,neuro-transmitter''-ilor izolați din ce în ce mai precis în ultimii ani. Astfel, se știe că serotonina și catecolaminele (îndeosebi noradrenalina și dopamina), împreună cu precursorii și cu metaboliții lor nu intervin numai în reglarea fină a orologiilor ciclurilor veghe-somn, dar și în reglarea diverselor metabolisme neuronale, în activitatea precisă a unor sisteme morfofuncționale ale sistemului nervos. Pe de altă parte, cunoașterea din ce în ce mai aprofundată a mediatorilor chimici, cu acțiune îndeosebi simpatică, a contribuit — și va contribui din plin în anii care urmează — la elucidarea multor probleme ale patologiei cerebrale, spinale și neuromusculare, din care s-au desprins deja o serie de concluzii terapeutice și din care s-au născut deja ,,familii'' întregi de medicamente ,,neuromodulatoare''. Amintim, în acest cadru, dezvoltarea terapeuticii din patologia sistemelor extrapiramidale, care se adresează reglării activității sistemelor neurale dopaminergice, eliminînd o serie întreagă de manifestări patologice și echilibrînd ,,funcțional'' activitatea acestor sisteme neurale ,,chimic codate''. Uriașul arsenal terapeutic al nevrozelor, al manifestărilor psihotice, al dereglărilor ciclurilor veghe-somn (îndeosebi al insomniilor și al hipersomniilor) se bazează pe aceleași acțiuni specifice, de reglare a unor complicate sisteme neurale ,,chimic codate'' interconectate în formidabile mecanisme și reglări neurocibernetice. Se mai știe că multe manifestări epileptice și o serie întreagă de manifestări paroxistice neepileptice recunosc mecanisme de patologie a unor mediatori sinaptici (Popoviciu și colab., 1976, 1978). Amintim că, în epilepsii, un mare număr de factori sau procese biochimice pot duce la modificarea activității ,,pompei'' de Na^+ sau K^+, supraîncărcînd hidric sau sodic celula. Dacă procesele metabolice reglatoare sînt perturbate, nu mai poate avea loc o mișcare electrolitică transmembranală normală. Aceste procese metabolice fiind variate, am considerat (Popoviciu și colab., 1976) că și patomecanismul epilepsiilor este extrem de variat și că numai în perioada imediat premergătoare descărcărilor începe « desfășurarea unor procese comune, prin mecanisme comune, — o cale biochimică și biofizică ,,finală'' comună » (Popoviciu și colab., 1976). Astfel, în multe manifestări epileptice s-a evidențiat un brusc blocaj al sinapselor inhibitorii, respectiv al unor potențiale inhibitorii postsinaptice (IPSP), care cresc astfel, în mod tranzitor, excitabilitatea neuronului postsinaptic, așa cum se întîmplă, spre exemplu, cu stricnina și cu alte substanțe convulsivante, care, blocînd aceste IPSP, fac posibilă apariția potențialelor depolarizatoare excitatorii (Berlin, 1966; Pollen și Ajmone Marsan, 1965). După Schneider (1969) blocarea acestor IPSP este implicată în producerea crizelor epileptice centrencefalice. În alte manifestări epileptice s-a evidențiat o exagerare a activității sinapselor excitatorii. Mai mult, s-a evidențiat faptul că pentru fiecare mediator sinaptic există o enzimă sau un întreg sistem enzimatic care sintetizează respectivul mediator, alături de o enzimă care îl inactivează. Astfel, deficiența sistemului enzimatic de sinteză duce la un deficit de mediator, iar deficiența celui de-al doilea sistem enzimatic (de inactivare) duce la un exces al mediatorului respectiv. De asemenea, se știe cu oarecare aproximație că sinteza, eliberarea și acțiunea mediatorilor chimici asupra membranelor postsinaptice au la bază fenomene biochimice complexe, doar parțial elucidate. Ajungînd la membrana postsinaptică, mediatorul chimic se fixează pe un receptor specific, mărind permeabilitatea acestuia pentru ionii de sodiu și de potasiu. Și aceste ultime procese au la bază o serie de activități enzimatice, a căror deslușire, în curs de rezolvare, a început deja să aibă implicații terapeutice în medicația de ,,reglaj enzimatic''. Alături de ,,transmitter''-ii sinaptici ,,clasici'' (acetilcolină, noradrenalină, dopamină, 5-hidroxitriptamină) s-a demonstrat că și unii aminoacizi posedă roluri de transmițători sinaptici. Dintre acești aminoacizi, cel mai bine cunoscuți sînt acidul glutamic și acidul aspartic, cu efecte excitatorii, și acidul gamaaminobutiric (GABA) și glicocolul, cu efecte inhibitorii. Astfel, în ultimul deceniu un teren nou a căpătat explorarea metabolismului proteic, al aminoacizilor (în special al acidului glutamic) și al GABA. În SNC, metabolismul acidului glutamic (AG) posedă o situație strategică, prin posibilitățile sale de transformare. Se știe că AG provine din acizii tricarboxilici și că generează apoi glutamina (prin aminare și prin acțiunea sintetazglutaminei). AG dă naștere, cu ajutorul decarboxilazei, acidului aminobutiric, care revine în ciclul Krebs sub formă de semialdehidă succinică (Tower, 1960, 1974). Astfel, acidul glutamic deține rolul unui rezervor energetic șuntat la nivelul ciclului Krebs, dovedindu-se că aproximativ 40% din consumul de O_2 al creierului se folosește prin ,,canalul glutamic'', după Tower (1974). Implicat în transportul de K^+, AG menține K^+ intracelular și, în plus, după cum am văzut, AG este precursorul metabolitului inhibitor GABA și al unei serii de aminoacizi, unii dintre aceștia fiind excitanți sau chiar convulsivanți (guanidina, acidul gamaguanidin-butiric), dar cei mai mulți avînd efecte puternic inhibitoare. Crizele convulsive care apar în deficiențele de vitamină B_6 (respectiv în epilepsiile piridoxindependente) au fost explicate printr-o sinteză deficitară de GABA și printr-o reducere a activității decarboxilazei acidului glutamic (GAD) (Killam și colab., 1960; Tower, 1969). De aici se mai desprinde și faptul că prezența acestei decarboxilaze (GAD) în neuronii inhibitori devine o condiție a funcției lor, prin transformarea AG în GABA. Într-adevăr, o serie de cercetări (Curtis și Johnston, 1970; Tower, 1974 ; Woodbury și colab., 1972) au arătat că GABA este o substanță mediatoare a neuronilor inhibitori și, respectiv, un ,,modulator'' al activității neuronale, un puternic ,,transmitter'' inhibitor la nivelul unor sinapse. Cea mai dramatică demonstrație asupra vitalei necesități de piridoxină se cunoaște ca rezultat al alimentației cu lapte sintetic, lipsit de piridoxină, cînd un număr considerabil de copii mici au prezentat crize epileptice. S-a mai demonstrat că bariera hemato-encefalică împiedică în mod normal accesul de GABA din sînge în țesutul cerebral (Elliot, 1965; Tower, 1960). Din aceste constatări s-a ivit necesitatea administrării la bolnavii epileptici a unor preparate susceptibile să treacă bariera hemato-encefalică și să se descompună în creier în GABA activ. Așa s-au născut preparatele de tipul Gamibetalului japonez și al altor preparate înrudite de Acid gama-amino-beta-hidroxibutiric, cu eficacitate în unele forme de epilepsie (Popoviciu și Drăgănescu, 1974; Popoviciu și colab., 1976).

Aceste sumare date biochimice oferă suportul înțelegerii mecanismelor de acțiune a unor preparate moderne antiepileptice, de tip Dépakine (Acid Di-n-propilacetic), Convulex (Acid propilacetic) sau Propymal (natriumvalproat; natriumdipropylacetat), care după cum arătam anterior (Popoviciu și Drăgănescu, 1974; Popoviciu și colab., 1976) se pare că acționează tot la nivelul GABA, căruia îi oprește descompunerea, respectiv reintrarea sa în ciclul Krebs, prin blocarea enzimatică a transaminazei care desface GABA în acid α-cetoglutaric.

Datele noi de neurofiziologie clinică și de neurochimie au permis înțelegerea științifică și a acțiunilor unor substanțe antiepileptice clasice. De pildă, s-au descifrat influențele fenitoinei asupra proprietăților electrice ale sistemelor neurale (Ayala și Johnston, 1977), rolul fenitoinei în acțiunea ATP-azei, cu efecte de stabilizare a membranelor excitabile (Denpree, 1977), în metabolismul oxidativ (La Manna și colab., 1977), în fluxul de calciu și în metabolismul nucleotidelor ciclice (Ferrendelli și Kinscherf, 1977; Dretchen și colab., 1977), dar și multiplele mecanisme ale potențialelor teratogene ale preparatelor de hidantoină (De Vore și Woodbury, 1977).

După cum aminteam anterior, rolul tulburărilor transmisiei sinaptice a fost bine demonstrat în sindroamele parkinsoniene, constînd în deficiența dopaminei, mediator chimic care se află în mod normal în mari cantități în locus niger. Întreaga terapie modernă a sindroamelor parkinsoniene se întemeiază pe această importantă descoperire biochimică. În sfîrșit, descifrarea complicatei patochimii a mușchilor distrofici și a transmisiei neuromusculare a deschis perspective considerabile în terapia modernă a miasteniei, a sindroamelor miastenice și a unor distrofii musculare.

De asemenea, remarcabilele achiziții în fiziopatologia durerii au deschis orizonturi noi și în terapeutica diverselor sindroame algice de diferite etiopatogenii.

Și totuși există încă numeroase „necunoscute", a căror descifrare va deschide nebănuite perspective în anii care urmează. De pildă, s-au izolat numeroase tipuri de prostaglandine (PGs), compuși formați în principal din acizi grași esențiali și care potențează o serie de importante acțiuni ale proceselor celulare și care joacă un uriaș rol în dezvoltarea și în maturarea țesutului nervos (Coceani, 1976). Aceste PGs acționează ca și „mesageri" ai numeroase procese intra- și extracelulare, precum și ca „modulatori" ai răspunsurilor la stimulări externe. Ele asigură nu numai funcții de „efectori locali", dar și de „mesageri" ai unor complexe interacțiuni între diverșii neuroni, precum și între neuroni și elementele neneurale (Coceani, 1976).

Putem desprinde faptul că mijloacele terapeutice în bolile neurologice s-au diversificat, încît am putea împărți medicația sistemului nervos în mai multe grupe:

a) Medicație specifică, de sistem. Este vorba de medicamente care acționează asupra unor anumite structuri ale S.N., fie central, fie periferic, pe vase, pe mușchi, pe joncțiunea mioneurală etc.

b) Medicamente care acționează prin intermediul mediatorilor chimici. Asemenea medicamente sînt din ce în ce mai numeroase, pe măsură ce se dezvoltă cunoștințele noastre asupra naturii chimice și a acțiunii diverșilor mediatori chimici, a neuromodulatorilor, a „transmitter"-ilor.

c) Medicamente care acţionează prin sistemele enzimatice, pe care fie că le substituie (în caz de deficit al respectivelor enzime), fie le întăreşte acţiunea, fie le anihilează acţiunea, ducînd la ,,şuntări'' metabolice, la anihilarea unor metaboliţi, ca de pildă în epilepsie.

Terapia modernă în bolile sistemului nervos trebuie să ţină seama şi de posibilităţile de ,,impact'' la nivelul sistemului nervos, de măsura în care aceste medicamente trec sau nu bariera hemato-encefalică, pentru a putea pătrunde în creier. Sub acest aspect, este necesară o scurtă trecere în revistă a evoluţiei *conceptului de barieră hemato-cerebrală*. Se ştie că Walter încă din 1933 (citat de Lee, 1971) a apreciat că trebuie să se ţină seama de faptul că nu există o singură barieră, ci trei bariere distincte în SNC : 1) Bariera sînge-LCR (BSL), care se află în plexurile coroide şi în pia-mater. 2) Bariera LCR-creier (BLC), localizată în membranele ventriculare şi piale ale suprafeţelor creierului. 3) Bariera sînge-creier (BSC), constituită din pereţii capilari din creier şi din membrana piamater glială. Primele două bariere au fost socotite strîns legate între ele, în timp ce ultima (BSC) a fost multă vreme socotită complet independentă. Ulterior, în pofida unor accepţiuni multă vreme admise asupra relativei independenţe a BSC, o serie de lucrări recente au demonstrat că toate aceste trei bariere aparţin de fapt unui singur sistem de barieră (Gardner, 1968 ; Kurz, 1964 ; Waggener, 1964). O serie de studii chimice au arătat că majoritatea substanţelor injectate intravenos penetrează BSC mai încet decît BSL şi că, de fapt, concentraţiile lor în creier sînt mai mici decît cele din LCR (Agnew, 1965 ; Bakay, 1956—1972 ; Bradbury şi Davson, 1965 ; Davson şi Segal, 1969). Deşi s-a căutat să se facă o identificare între LCR şi lichidul cerebral extracelular, prin constatarea unor concentraţii comparabile ale unor ioni mai mici şi mai difuzabili în LCR şi în lichidul cerebral interstiţial (Cserr, 1965 ; Fence şi colab., 1966 ; Fisher şi colab., 1943 ; Katzman şi colab., 1965 ; Pappenheimer, 1966 ; Rall, 1968 ; Rodriguez, 1955 ; Wallace şi Brodie, 1939 ; Woodbury,1958), totuşi cercetări aprofundate au evidenţiat faptul incontestabil că există distribuţii diferite ale Na^+, I, Thiocianatului, orthofosfatului, ale unor aminoacizi şi ale unor proteine, între LCR şi lichidul cerebral extracelular (Agnew, 1965 ; Frick, 1965 ; Herlin, 1956 ; Klatzo şi colab., 1964, 1965 ; Schain şi colab., 1967). Aceste diferenţe sînt atribuabile existenţei unei BLC între LCR şi creier (Frick, 1965 ; Herlin, 1956, 1958). S-a mai arătat că ,,coeficientul'' de schimb al diverselor substanţe este mai rapid între LCR şi ţesutul cerebral — deci prin BLC — decît prin BSC şi prin BSL, sugerînd astfel un proces de difuziune implicat în mecanismele BLC (Bakay, 1960, 1962 ; Bradbury şi Davson, 1965 ; Curl şi Pollay, 1968 ; Davson şi Segal, 1969 ; Graziani şi colab., 1965 ; Kleeman şi colab., 1962 ; Lee şi Olszewski, 1960 ; Rall, 1968). Alte cercetări au arătat că ultrastructura interfeţei LCR-creier este net diferită de cea a BSC, precum şi de cea a BSL (Brightman, 1965, 1968 ; Davson, 1967). De pildă, Bakay (1956, 1957, 1962) a arătat că, în condiţii comparabile de gradienţi de concentraţie, fluxul de Na^{24} de la LCR la creier este aproximativ de trei ori mai mare decît fluxul din sînge la creier. După datele lui Coulter (1958, citat de Davson, 1967), aria capilarelor creierului de pisică este de 1 000—1 300 cm^2, în timp ce aria suprafeţei creierului la care are acces LCR este de ordinul a 100 cm^2. De aceea, în pofida faptului că suprafaţa disponibilă pentru difuziune este de zece ori mai mare, totuşi pasajul de substanţe din sînge la creier este de trei ori mai lent decît pasajul de la

LCR la creier. Ca atare, după cum apreciază Davson (1967), bariera sînge-creier este cel puţin de treizeci de ori mai ,,masivă“ decît bariera LCR-creier. Toate aceste cercetări susţin conceptul unei BSC (bariera hemato-encefalică) bine individualizată şi ,,independentă“, eficientă pentru protecţia creierului, în opoziţie cu celelalte două bariere (BLC şi BSL), care sînt mai puţin eficiente pentru protecţia creierului (Davson, 1967 ; Frick, 1965 ; Herlin, 1956 ; Lee, 1971 ; Rall, 1968 ; Schanker, 1965 ; Wolff şi Tschirgi, 1956). S-a demonstrat că BSC are două importante funcţii : a) funcţia protectoare, de a apăra creierul de intrarea agenţilor nocivi şi de orice schimbări drastice survenite în organism, în afara SNC (Frick, 1965 ; Friedemann, 1943 ; O'Reilly şi Cooksey, 1965 ; Lee, 1971) ; b) funcţia controlului homeostatic, care condiţionează ,,fiziologia normală“ a S.N.C. şi menţine homeostazia sa (Aird şi Becker, 1963 ; Bradbury şi Davson, 1965 ; Cserr, 1965 ; Lajtha, 1963, 1964 ; Lajtha şi Toth, 1961 ; Waelsch, 1958).

O noţiune nouă, susceptibilă să explice o serie de aspecte ale permeabilităţii BSC faţă de unele substanţe, inclusiv faţă de o serie de medicamente, este mecanismul de ,,cărăuş-mediat“ (,,carrier-mediated mechanism“). Astfel, s-a dovedit că, de fapt, conceptul fizico-chimic clasic nu poate explica toate fenomenele de BSC. Procesul de difuziune pasivă s-a dovedit valabil doar pentru o parte din schimburile intra- şi extravasculare. Nici teoriile solubilităţii lipidice şi a constantei de disociere nu pot explica modul în care moleculele lipid-insolubile şi mai mari decît porii barierei trec prin peretele capilar (Marchesi, 1966). Pentru a se interpreta aceste fenomene curioase s-a dezvoltat conceptul mecanismului de transport ,,cărăuş-mediat”. Acest mecanism se caracterizează prin faptul că asistăm la o ,,competiţie“ stereospecifică a unor izomeri ai unor molecule pentru un ,,cărăuş“, pentru un transportor al acestor molecule, în funcţie şi de necesităţile creierului. Aceşti ,,cărăuşi” disting şi aleg, deci, doar unii izomeri ai unor molecule de substanţe chimice. Mecanismul de transport ,,cărăuş-mediat“ se caracterizează prin proprietăţi de saturabilitate, afinitate, competiţie şi stereospecificitate. Acest mecanism coexistă cu difuziunea pasivă şi cu transportul activ (Lee, 1971). În acest mod, BSC este permeabilă doar pentru unii metaboliţi (Dobbing, 1956). În ultimii ani s-a dezvoltat şi teoria ,,multimodală”, în sensul că ,,BSC a fost privită ca un sistem de barieră guvernat de o multitudine de factori, dintre care doar unul este transportul activ“ (Lee, 1971). Aceşti factori sînt : anatomici, fizico-chimici, metabolici şi funcţionali (neurali).

De fapt, BSC (bariera sînge-creier = bariera hemato-encefalică) a fost echivalată cu o membrană coloidală care conţine componente lipidice. În conformitate cu această ipoteză, permeabilitatea BSC este determinată de factori fizico-chimici (ca de pildă presiunile hidrostatice şi osmotice), de factori morfologici (pori şi radiaţii moleculare), precum şi de alţi factori complecşi, ca solubilitate lipidică şi constante de disociaţie.

S-a mai demonstrat în ultimii ani că în condiţii clinice şi experimentale poate exista o ,,BSC anormală“. Astfel, permeabilitatea BSC poate fi scăzută sau crescută. Modificările permeabilităţii barierei hemato-encefalice s-au precizat cu ajutorul a diverse substanţe marcate, în special cu ajutorul unor proteine marcate cu I^{131} şi a altor indicatori radioactivi (Bakay, 1956, 1957, 1968, 1972 ; Klatzo şi colab., 1964 ; Lee şi Olszevski, 1959, 1961). Alterarea permeabilităţii barierei hemato-encefalice constituie o modificare des întîlnită în unele boli neurologice, ceea ce impune o atitudine critică de aplicare a terapiei, în condiții diferențiate și de asociere judicioasă și a unei terapii de „remaniere“ a permeabilității barierei (ca de pildă în edemele cerebrale de diverse naturi și etiopatogenii și în terapia bolilor vasculare cerebrale și a unor epilepsii). Se mai știe că multe droguri, ca tranchilizantele, convulsivantele, halucinogenele, norepinefrina, serotonina, acetazolamidele și fizostigmina pot deprima efectele de „uptake“ ale barierei față de unele substanțe (ca de pildă „uptake“-ul acidului alfa-amino-izobutiric — Gordon și colab., 1962). De asemenea, hipotermia și somnul indus medicamentos scad permeabilitatea barierei (Maizelis, 1966, citat de Lee, 1971). O scădere a permeabilității BSC s-a găsit și la indivizii senili și cu diverse afecțiuni psihice (Quadbeck, 1968). Aceste scăderi de permeabilitate reduc substanțial „uptake“-ul glucozei, al diverselor substanțe nutritive și al altor „nutritori“ metabolici. În unele condiții și acidoza, precum și diverse droguri (vezi anterior) pot să scadă permeabilitatea BSC (Becker și Aird, 1955; Gordon și colab., 1962; Paulet și André, 1957; Rovit și Hagen, 1968). În schimb, permeabilitatea barierei poate fi crescută în anumite condiții clinice și experimentale, ca de pildă în traumele mecanice, în leziunile termice, în emboliile cerebrale, în hipoxia hipercapnică, în unele tulburări enzimatice, în encefalomielitele alergice, în stress-uri, în condiții de radiații, în unele tipuri de epilepsie, în infecții (în special ale meningelor, în care poate crește pînă la de o sută de ori valoarea normală), în intoxicații (Bakay, 1956, 1972; Bakay și Lee, 1965; Davson, 1967; Lajtha și Ford, 1968; Lee, 1971). Consecința directă a modificărilor permeabilității BSC este hidratarea cerebrală sau edemul. Complicatele mecanisme patogenetice ale variatelor tipuri de edeme cerebrale au fost sistematic investigate în ultimii ani, cu atît mai mult cu cît semnificația clinică a efectelor BSC nu poate fi subestimată niciodată, mecanismul de barieră fiind legat de patogeneza, diagnosticul și terapia celor mai multe boli ale SNC (Lee, 1971).

Cercetări electroforetice și imunoelectroforetice din ultimii ani au evidențiat faptul că cele mai multe proteine serice pot fi găsite în LCR, dar că proteinele cu mare greutate moleculară apar doar atunci cînd se modifică permeabilitatea barierei hemato-encefalice (De Zanche și Tavolato, 1967; Denker și Swann, 1961; Löwenthal, 1972; Svennilson, 1964). Deși s-a găsit prezența în cantități mari în LCR a gamaglobulinelor, a IgA și a IgG în meningoencefalite virale, în scleroza în plăci, în panencefalite sclerozate subacute, în sifilis și în alte afecțiuni (Denker, 1963; Hartley și colab., 1966; Lippincott și colab., 1965; Mac Pherson, 1962, 1965; Mattern și colab., 1965; Paltrinieri, 1967; Tourtelotte și colab., 1962; Ursing, 1965), precum și a unor enzime (acrilsulfataza, catalaza, ceruloplasmina, colinesteraza, dehidrogenaza, oxidoreductazele, fosfatazele acide, enzimele fibrinolitice, transaminazele ș.a.) s-a apreciat că prezența acestora în LCR se datorește unor mecanisme complicate (inclusiv distrucțiilor nervoase și poate unor modificări specifice pentru unele afecțiuni), dar îndeosebi modificărilor de permeabilitate ale barierei hematoencefalice (Löwenthal, 1972; Taylor și colab., 1954; Lippincott și colab., 1965). Löwenthal (1972) a apreciat că nu există proteine specifice în LCR și că multe dintre acestea sînt, de fapt, proteine serice sau provenite din sistemul nervos.

Permeabilitatea BSC prezintă o serie de implicații terapeutice. O cunoaștere a permeabilității BSC a fost utilizată încă în tratamentul antiluetic cu preparate arsenicale, cu alte preparate chimioterapice, dar mai ales cu antibiotice (Bakay, 1962, 1968; Dobell și colab., 1966; Lajtha și Ford, 1968; Smith, 1951; Wohleman și colab., 1968), vizîndu-se în special pătrunderea antibioticelor în SNC prin BSC. Întrucît multe antibiotice nu pot trece bariera intactă (Dobell și colab., 1966) s-a căutat identificarea unui mediu vehiculant adecvat pentru a facilita pasajul (Wohleman și colab., 1968).

O altă măsură terapeutică legată de BSC este procedura de dehidratare. Pentru reducerea presiunii intracraniene, în special în cazurile de edem cerebral, s-a realizat administrarea intravenoasă de uree, sucroză, manitol și alți agenți sau soluții hipertonice, prin verificări ale funcționalității barierei (Bakay și Lee, 1965; Lee, 1971; Kleeman și colab., 1962). O situație particulară prezintă însă țesutul neoplazic al tumorilor cerebrale, care posedă o activitate metabolică proprie și particularitatea de a nu avea BSC, sau ultrastructura vasculară este total diferită de cea a vaselor cerebrale normale (Lee, 1969, 1971). Astfel, de obicei, capilarele sanguine ale tumorilor cerebrale au un spațiu pericapilar mai mare, mai larg, o lamină bazală mai groasă și mai destinsă, mai deslînată, mai fragilă, precum și celule endoteliale mai dense, cu o mai mare activitate pinocinotică decît cea a capilarelor cerebrale normale (Lee, 1971). S-a constatat că multe substanțe care nu pot să treacă în mod normal prin BSC pot fi recepționate cu ușurință de către țesutul tumoral (Bakay, 1968; Lee, 1971).

O problemă deosebit de importantă pentru terapeutica neurologică este constituită de faptul că bariera hemato-encefalică are structura și proprietățile unei membrane bogate în lipide. Datorită acestui fapt, ea este greu permeabilă sau impenetrabilă pentru substanțele puternic ionizate și pentru drogurile insolubile în lipide (Fingl și Woodbury, 1975). Așa se explică de ce narcoticele volatile și tiopentalul, de pildă, penetrează cu ușurință, în vreme ce compușii de amoniu cuaternar, catecolaminele, precum și salicilații străbat cu greu bariera (Cuparencu și colab., 1976). Același lucru este valabil și pentru alte medicamente, care devin astfel ,,inutile'' pentru creier. De pildă, în ce ne privește, majoritatea preparatelor de acid glutamic, de glutamați și de lecitină nu trec bariera hemato-encefalică și devin inutile pentru terapia afecțiunilor SNC, în pofida faptului că majoritatea medicilor le prescriu la tot pasul și în cantități ,,industriale''. În schimb, preparatele de acetilglutamat de dimetilaminoethanol (de tipul ,,Cléré-gil''-ului sau ,,Risatarun''-ului) traversează mai bine bariera hemato-encefalică și devin utile, eficiente. Se mai știe că difuziunea medicamentelor este influențată de mai mulți factori: a) substanța respectivă (mărimea moleculelor, gradul de disociere, liposolubilitatea); b) intensitatea de capilarizare a țesutului (numărul de vase deschise într-un moment dat și diametrul vaselor); c) starea funcțională a țesutului (gradul de oxigenare).

Se mai știe că, în ce privește distribuția medicamentelor în diversele organe din organism, aceasta se face în modul următor (Cuparencu și colab., 1976): a) unele medicamente se distribuie în diversele organe în funcție de cantitatea de apă din țesuturi, de bogăția de lipide și de intensitatea circulației. De pildă, narcoticele, precum și tranchilizantele și alte medicamente psihotrope se distribuie în mod special în creier, datorită intensității mari a circulației cerebrale și bogăției mari în lipide a masei cerebrale. În schimb, contrar unor convingeri ale medicilor practicieni, bromurile se distribuie în toate organele, dar în funcție de bogăția lor în apă (totuși mai mult tot în SNC); b) Multe medicamente se distribuie în mod electiv, respectiv selectiv, în unele țesuturi. Este iarăși cazul medicației psihotrope, a vitaminei B_1, a piridoxinei, a narcoticelor; c) Este important de menționat faptul că în unele cazuri se produce o redistribuție a medicamentelor. Astfel, de pildă, tiobarbituricele și oxibarbituricele, cu durată foarte scurtă de acțiune, se distribuie inițial în creier, datorită factorilor amintiți la (a) și (b), dar ulterior ele trec rapid în sînge, se redistribuie țesuturilor bogate în lipide și apoi se elimină prin rinichi. Aceste constatări au o deosebită importanță practică pentru dirijarea și eșalonarea dozelor terapeutice în epilepsie, precum și în terapia de sedare și a insomniilor.

O noțiune extrem de utilă pentru înțelegerea terapiei, întrevăzută încă în secolul trecut, dar mai precis conturată în ultimele decenii, este aceea a „receptorilor". Prin „receptori" farmacologici sau farmacoreceptori (care nu trebuie confundați cu receptorii „nervoși" de diverse tipuri) se înțeleg o serie de compuși chimici situați fie la periferia celulei, fie intracelular, care au rolul de a fixa medicamentele și de a elabora răspunsurile la administrarea acestora (Cuparencu și colab., 1976). Legarea medicamentelor de receptori s-ar face în funcție de concentrația medicamentului și de numărul de receptori liberi. Trebuie avută în vedere totdeauna afinitatea medicament-receptor, caracterizată prin capacitatea de combinare a medicamentelor cu receptorii și eficiența medicamentului, care reprezintă capacitatea de a produce un răspuns, ca urmare a ocupării receptorilor (Cuparencu și colab., 1976). Cercetări moderne au stabilit și natura chimică a receptorilor farmacologici, care, în marea lor majoritate, sînt proteine. Mantner (citat de Cuparencu și colab., 1976) a arătat că în fiecare medicament care acționează asupra acestor proteine-receptori se pot distinge două componente: a) una care atașează compusul medicamentos de receptor și este responsabilă de „afinitate"; b) alta, care produce o modificare conformațională a receptorilor, inițiind în acest fel răspunsul farmacologic. După alți autori, unii receptori ar fi identici cu o serie de enzime, cum ar fi de pildă receptorii farmacologici pe care acționează catecolaminele (de ex. prin stimularea adenilciclazei) sau substanțele colinergice (prin colinesterază) (Ephrenpreis, citat de Cuparencu și colab., 1976). În sfîrșit, s-a presupus că unii receptori (îndeosebi cei ~~tript~~aminergici) ar avea structuri gangliozidice. Totuși, nu toate medicamentele acționează prin intermediul „receptorilor" farmacologici. De pildă, narcoticele afectează proprietățile fizico-chimice ale celulelor prin acțiuni nespecifice (Cuparencu și colab., 1976). Alteori, receptorii farmacologici — „puțin rigizi" după Cuparencu și colab., 1976 — sînt puțin diferențiați, asupra lor putînd să-și exercite acțiunea o mare varietate de medicamente (așa sînt receptorii pentru papaverină și pentru miorelaxante). Există, în schimb, receptori deosebit de „rigizi" (Cuparencu și colab., 1976), ca de pildă receptorii colinergici, histaminergici, adrenergici și alții, care pot reacționa doar sub acțiunea unor medicamente cu precise, definite structuri chimice. În sfîrșit, există receptori farmacologici care reacționează doar în prezența unor stereoizomeri ai substanțelor medicamentoase respective (levogiri sau dextrogiri), ca de pildă în cazul unor catecolamine și al unor amfetamine (vezi tratamentul hipersomniilor).

Ample posibilități terapeutice s-au oferit în ultimele două decenii în sindroamele algice de diverse naturi și topografii, în migrene și în cefalalgii, printr-o mai aprofundată cunoaștere a fiziopatologiei durerii în general și a variatelor entități clinice de sindroame algice în special. Astfel, identificarea unor receptori algici și a mecanismelor lor de influențare, punerea în evidență a unor mediatori chimici algogeni, identificarea unor noi mecanisme de declanșare și transmitere a durerii (ca de pildă așa-numita ,,teorie a porții" — ,,gate theory" a lui Melzack și Wall, 1965) au condus la remanieri și îmbogățiri ale arsenalului terapeutic.

Descifrarea unor mecanisme fiziopatologice, mai buna cunoaștere a diverselor entități clinice, precum și achizițiile remarcabile de patogeneză au dus la o vastă diversificare a terapiei în manifestările vertiginoase, în tulburările de somn, în paraliziile respiratorii, în diversele spasticități, în bolile vasculare cerebrale, în numeroasele manifestări paroxistice cerebrale neepileptice, în afecțiunile toxice și dismetabolice (din ce în ce mai bine cunoscute), în bolile nervoase de natură imunologică, în bolile musculare extrem de variate ca etio-patogenie, în tulburările de vorbire și chiar în unele boli degenerative.

Asupra tuturor acestor probleme vom insista în capitolele următoare.

1.2. PRINCIPII TERAPEUTICE GENERALE

1.2.1. DE LA UN BUN DIAGNOSTIC LA O CORECTĂ TERAPIE

a) Trebuie să pornim totdeauna de la premiza că un bun diagnostic asigură și un bun tratament. Dar acest lucru nu este totdeauna suficient, întrucît nu trebuie să fim anchilozați într-o prescripție rigidă. Modalitățile terapeutice trebuie individualizate în funcție de întregul context al bolii, de reactivitatea individuală, de vîrstă, de particularitățile individuale, de evoluție, de asocierea și a altor afecțiuni, de ivirea unor eventuale complicații, de existența unor factori de risc (fie în cadrul afecțiunii respective, fie în contextul terapeutic, el însuși generator al unor factori de risc). După cum foarte just afirmă și Walton (1975), trebuie să nu uităm niciodată că tratamentul nu reprezintă numai o chestiune de prescripție de droguri, dar în același timp și de administrare adecvată, problemă care adesea este mult mai dificilă decît simplul act al elaborării unei prescripții. Sub acest aspect, este necesară urmărirea atentă a bolnavului, fie în serviciul spitalicesc, fie în policlinică sau circumscripție, fie la domiciliu, în vederea aprecierii efectelor secundare, neplăcute și/sau a ,,potențialului de nocivitate".

b) Se mai impune stabilirea duratei tratamentului, în funcție de natura, de evoluția și de prognosticul bolii, precum și abilitatea de a rezolva aceste probleme cu tact, cu răbdare și cu înțelegere. În cazul unui insucces terapeutic se impune analiza atentă a factorilor patogenetici și psihogeni (inclusiv a eventualilor factori iatrogeni).

c) Să nu uităm că dacă în epoca contemporană s-a conturat, așa cum arătam anterior, o patologie biochimică, cel mai adesea extrem de complexă, trebuie să orientăm și tratamentul în același consens, îmbinînd în mod judicios mijloacele terapeutice, pentru atacarea și a ,,verigilor" biochimice, a ,,cheilor" patochimice esențiale din afecțiunile respective. Se implică aici și intervenția terapeutică prin mediatorii chimici și prin sistemele enzimatice.

d) Abuzul de medicamente a devenit un pericol al epocii noastre. Se utilizează o sumedenie de medicamente fără nici o raţiune ştiinţifică şi fără nici o utilitate. Observăm adesea utilizarea fără nici un discernămînt a aceloraşi medicamente pentru cele mai variate afecţiuni, într-o polipragmazie supărătoare, costisitoare şi periculoasă. Asistăm adesea la o otrăvire a bolnavilor, uneori din ignoranţă, alteori dintr-o tendinţă a medicilor practicieni de a ,,satisface dorinţele‘‘ unor bolnavi de a primi cît mai multe medicamente, în asocieri tulburător de iraţionale şi de inutile. Din propria noastră practică am putut remarca faptul că în unele servicii se administrează în mod automat, în orice afecţiune neurologică, vitamine B_1, B_6, B_{12} şi calciu şi — surprinzător — de multe ori doar atît, fără a se administra măcar cea mai sumară terapie etiopatogenică şi/sau simptomatică. Nu rareori vedem şi cazuri de epilepsii la care terapia prescrisă cuprinde un întreg arsenal de produse antiepileptice într-o asociere polipragmatică uluitor de ,,bogată‘‘, cu o flagrantă lipsă de discernămînt, care ar fi trebuit să fie dictat de forma electro-clinică a respectivei epilepsii. În terapia antiepileptică a unor practicieni nu lipseşte nici diazepamul, care se asociază adesea fără nici o raţiune.

e) O noţiune nouă de care trebuie să se ţină seama într-o prescripţie terapeutică este şi cronoterapia. Se ştie că s-au evidenţiat o serie de ,,orologii fiziologice‘‘ care trebuie să stea şi la baza acestei cronoterapii. Cercetări ale lui Halberg (1974, 1975), Halberg şi Reinberg (1967), Edmunds (1977), Reinberg (1971, 1976), Reinberg şi Halberg (1971), Richter (1965) şi ale altora au stabilit că în medicină, inclusiv în neuro-psihiatrie, există o serie de orologii biologice, un ,,life cycle clock‘‘ (,,orologiu ciclic al vieţii‘‘), care a condus la dezvoltarea unei cronofarmacologii circadiene. Astfel, s-au stabilit o serie de relaţii între ciclurile de metabolism, de creştere şi de diviziune celulară şi ritmurile circadiene, cu stabilirea unor ,,orologii‘‘ ale ciclului celular (,,cell cycle clocks‘‘), precum şi unele curioase interrelaţii dintre ciclul celular şi orologiile circadiene ale acestuia, pe de o parte, şi variatele droguri şi chimicale, pe de altă parte. Variabilitatea sensibilităţii diverselor organisme şi structuri, la o serie de medicamente (citostatice, antibiotice, psihotrope ş.a.), a conturat posibilul rol al ciclurilor celulare ,,cronomodulate‘‘ (,,clock-modulated‘‘) (Edmunds, 1977; Halberg, 1974, 1975; Reinberg, 1974, 1976; Reinberg şi Halberg, 1971). De pildă, Edmunds (1977) a stabilit o serie de parametri de cronochemoterapie în cancer, arătînd că timpul de rezistenţă maximă a ţesuturilor canceroase la chimioterapie se plasează în jurul orei 10 din timpul zilei. Ipoteza lui Richter (1965) a deschis unele perspective de cronofarmacologie. Richter (1965) şi alţii au stabilit că fiecare celulă şi organ îşi au factori intra- şi intercelulari de stimulare şi de inhibiţie a dezvoltării şi că posedă evidente oscilaţii ritmice, intrinseci, în ce priveşte concentraţia unor substanţe ,,cheie‘‘, care reglează dezvoltarea, creşterea şi diviziunea celulară.

Richter (1965) a stabilit următoarele principii de cronobiologie: 1) Fiecare unitate funcţională a organismului (celule, neuroni etc.) posedă un ciclu inerent, a cărui perioadă este caracteristică pentru unitatea şi specia respectivă. 2) Aceste unităţi, deşi ,,fizic‘‘ sînt legate, pot opera totuşi independent una de alta (unele fiind active, altele inactive). 3) Într-un organ normal, sănătos, aceste unităţi funcţionează ,,în afară de fază‘‘ unele faţă de altele. 4) În anumite circumstanţe, aceste unităţi pot fi ,,sincronizate‘‘ prin şoc, traume sau prin alte perturbări, modificîndu-se astfel perioadele de ciclu ale unităților constituente. 5) În alte condiții, unitățile ,,sincronizate" ale unui organ pot să fie ,,desincronizate", stabilindu-se alte cicluri circadiene.

S-a stabilit că ritmurile circadiene joacă un rol important în mecanismele sensibilității ritmice și ale susceptibilității la agenți farmacologici și că aceste ritmuri circadiene au, de asemenea, un deosebit rol în senescența celulară.

Cercetări ale lui Halberg și Reinberg (1967), ale lui Richter (1965) și ale altora, înmănunchiate în lucrarea editată de Luce (1970), au evidențiat efectele diferitelor droguri (în special hipnotice), care variază foarte mult în raport cu orele la care sînt administrate în timpul zilei și al nopții, dovedindu-se, în raport cu timpul de administrare — eficace și inofensive, sau, dimpotrivă, ineficace sau cu efecte nedorite. Aceste cercetări au demonstrat că variabilitatea extraordinară a efectelor unui drog nu este întîmplătoare, ci că se află în dependență directă atît de activitatea biochimică (inclusiv enzimatică și de neuromediație), dar și de activitatea enzimatică a altor organe, îndeosebi a ficatului. De pildă, activitatea antitoxică hepatică se desfășoară oscilînd între o maximă și minimă, astfel încît ,,toxicul" corespunzător unei anumite enzime cu capacități detoxifiante poate fi complet neutralizat dacă pătrunde în organism în momentele de ,,maxim enzimatic", dar el nu va putea fi influențat în cazul administrării în momentele de ,,minim enzimatic". S-a mai stabilit că fiecare enzimă își are propria sa oscilație nictemerală, propriul său ritm circadian, încît un drog bine metabolizat într-un moment anumit al zilei nu poate fi perfect metabolizat în alte perioade ale ciclului circadian. În același sens, Hyden și Lange (1965) au evidențiat modificări enzimatice ritmice ale celulelor neuronale și gliale în timpul unui nictemer de veghe-somn.

Se desprinde concluzia că este necesar ca clinicianul să cunoască atît momentele celei mai mari eficacități, cît și momentele celei mai mari toxicități a unui drog.

Dealtfel, și terapia modernă cu corticosteroizi, pe care o vom dezvolta într-un capitol următor, se bazează tot pe principii de cronofarmacologie.

1.2.2. TIPURI DE EFECTE ALE MEDICAMENTELOR. LOCUL DE ACȚIUNE AL MEDICAMENTELOR. MECANISME DE ACȚIUNE TERAPEUTICĂ. MODALITĂȚI TERAPEUTICE

1.2.2.1. TIPURI DE EFECTE ALE MEDICAMENTELOR

Efectele medicamentelor se datoresc interacțiunii dintre acestea și organism, medicamentele necreînd funcții noi, ci doar amplificînd, potențînd sau reducînd funcțiile fiziologice ale organismului (Cuparencu și colab., 1976). Efectele se pot clasifica în: stimulatoare și inhibitoare (sau deprimante). Efectul stimulator poate să se producă fie în urma creșterii tonusului funcțional al unui organ, aparat sau sistem, fie în urma deprimării unei funcții inhibitoare. Efectul deprimant se poate datora fie stimulării unui sistem funcțional inhibitor, fie ,,epuizării" unui sistem funcțional stimulator (Cuparencu și colab., 1976).

Efectele medicamentelor se pot clasifica astfel (Cuparencu și colab., 1976): 1) *Efectul principal*. Acesta determină clasificarea medicamentului într-o clasă sau alta. 2) *Efectul secundar* are o intensitate mai mică, în comparație cu efectul principal. De multe ori, efectele secundare sînt utile din punct de vedere terapeutic (ex. efectele sedative și hipnotice ale antihistaminicelor), dar alteori sînt nedorite și, ca atare, se impune selectarea cu grijă a acestora. Atunci cînd efectele secundare sînt dăunătoare, se vorbește despre „reacții adverse", care este bine să fie cunoscute. 3) *Efectul local* se manifestă doar la locul de aplicare a medicamentului, fără ca acesta să pătrundă în circulația sanguină. 4) *Efectul general* se produce după ce medicamentul a pătruns în sînge și interesează, în general, toate țesuturile și organele, dar cu adresabilitate totuși mai mare asupra unui sistem. 5) *Efectul electiv* (*selectiv sau specific*). Majoritatea substanțelor au acțiune selectivă. Aceasta înseamnă că influențează numai un țesut specific sau un grup specific de celule receptoare. Uriașele progrese înregistrate în ultimele două decenii, care au realizat o specificitate din ce în ce mai mare a acțiunii medicamentelor, explică și importantele progrese ale terapeuticii medicamentoase (Goodman și Gilman, 1975). O remarcabilă specificitate manifestă agenții farmacodinamici cu acțiune la nivelul diverselor sinapse cerebrale, cu acțiune chiar topică cerebrală, ca de pildă soporificele, sedativele, relaxantele, tranchilizantele și antiepilepticele (Wike, 1969; Goodman și Gilman, 1975). De pildă, un medicament antiepileptic poate inhiba un focar epileptogen, suprimînd adesea în mod spectaculos crizele, fără să modifice în mod apreciabil funcția neuronilor și a sinapselor cerebrale normale (Wike, 1969). Uneori este vorba doar de un efect preponderent asupra unui sistem. 6) *Efecte directe și indirecte*. Multe medicamente au acțiuni atît directe asupra unor structuri, cît și indirecte (prin influențarea altor structuri, respectiv prin punerea în joc a altor mecanisme). De pildă, CO_2 stimulează direct centrii respiratori bulbari, dar și indirect, prin vasodilatație. Lobelina exercită o acțiune stimulatoare indirectă asupra centrilor respiratori, prin excitarea chemoreceptorilor sinocarotidieni. Cofeina are efecte directe asupra vaselor sanguine (vasodilatație etc.), dar și indirecte, prin stimularea centrilor bulbari și ai F.R. 7) *Efecte etiotrope*. Se adresează direct factorilor etiologici, ca de pildă chimioterapicele. 8) *Efectul patogenetic*. Multe medicamente intervin în mecanismele patogenetice ale respectivelor afecțiuni, conducînd la restabiliri de funcții, fie prin acțiune directă asupra acestor funcții, fie prin substituirea unor factori biologici (enzime, hormoni etc.). 9) *Efectul simptomatic* este propriu multor medicamente, care acționează doar asupra simptomelor afecțiunilor respective. Este cazul analgeticelor, antipireticelor, sedativelor, miorelaxantelor, a unor medicații din terapia suferințelor extrapiramidale, piramidale ș.a.

1.2.2.2. LOCUL DE ACȚIUNE A MEDICAMENTELOR

Efectele medicamentelor se pot aprecia atît la scara organismului întreg, deci *in toto*, cît și la nivel celular și molecular. La nivel celular, medicamentele acționează fie la nivelul întregii suprafețe a celulei (ca de pildă narcoticele), fie doar asupra unor componente ale membranei celulare, fie la nivelul sinapselor, fie la nivelul microzomilor intracelulari, fie doar asupra unor receptori specifici (Cuparencu și colab., 1976; Marcu și colab., 1965). La nivel molecular, substanțele medicamentoase acționează asupra proteinelor funcționale, asupra enzimelor, asupra mediatorilor, asupra diverșilor metaboliți etc. Uneori, sediul de acțiune a unei substanțe poate fi destul de îndepărtat de țesutul care „răspunde“, în ultimă instanță realizînd efectul dezirabil. De pildă, o substanță poate să scadă tensiunea arterială acționînd asupra centrilor vasomotori. O substanță stimulantă a respirației poate acționa asupra chemoreceptorilor sinocarotidieni și mai puțin la nivel bulbar. De asemenea, unele substanțe își pot exercita efectele în mod indirect, prin favorizarea sau împiedicarea acțiunii altor substanțe. Astfel, fizostigmina și substanțele înrudite stimulează formațiunile inervate de nervii colinergici, dar nu în mod direct, ci prin inhibarea enzimelor care, în mod normal, anihilează acetilcolina (Goodman și Gilman, 1975). Atropina poate inhiba aceleași formațiuni, împiedicînd accesul acetilcolinei în celulele afectate.

1.2.2.3. MECANISME DE ACȚIUNE A MEDICAMENTELOR (după Cuparencu și colab., 1976; Goodman și Gilman, 1975; Dobrescu 1970; Wike, 1969)

A) *Mecanisme fizice sau predominant fizice.* Unele medicamente acționează prin proprietățile lor fizice. De pildă, o serie de substanțe în diverse concentrații (soluțiile hipertonice sau inversul lor, soluțiile hipotonice) acționează prin mecanisme de presiune osmotică. De fapt, ținînd seama de modificările produse la nivelul membranelor neuronale, inclusiv la nivelul barierei hemato-encefalice, intervin o serie de mecanisme biofizice. Alte substanțe cu aplicație în unele suferințe neurologice acționează prin chelarea unor ioni și prin eliminarea respectivelor substanțe toxice, ca de pildă ionii de plumb și de cupru. Este cazul substanțelor de tipul EDTA și al penicilaminei.

B) *Mecanisme biofizice.* După concepțiile actuale, narcoticele ar acționa prin formarea unor microcristale („clatrați“) de apă, care produc o scădere remarcabilă a conductibilității electrice a sistemului nervos (Cuparencu și colab., 1976).

C) *Mecanisme homeostazice.* Se știe că activitățile fiziologice se pot desfășura normal doar în condițiile menținerii unui echilibru dinamic între elementele care formează mediul intern (homeostazie). Prin pătrunderea în mediul intern, unele substanțe medicamentoase pot modifica compoziția acestuia. Se știe că, de pildă, printr-o serie de intervenții terapeutice (introducerea unor agenți chelatori) sau fiziopatologice (suferințe duodeno-biliare sau hormonale) se poate îndepărta sau bloca o parte din calciul ionizat al mediului intern, cu apariția unor grave tulburări neuromusculare de tip spasmofilic. Hipokaliemiile acționează de o manieră similară, producînd impresionante tulburări, adesea letale.

D) *Mecanismele biochimice* s-au elucidat doar parțial, cu toate remarcabilele progrese farmacologice:

1) *Acțiuni asupra organitelor celulare.* S-a demonstrat de pildă că hormonii tiroidieni favorizează umflarea mitocondriilor, iar hormonii glicocorticosteroizi își exercită efectele antiinflamatoare probabil predominant prin stabilizarea lizozomilor (Cuparencu și colab., 1976).

2) *Acțiuni asupra metaboliților.* O serie de medicamente acționează ca antimetaboliți, aceste substanțe fiind compuși cu structură foarte apropiată de cea a metaboliților normali, dar care, funcțional, nu pot îndeplini sarcinile acestora. În acest fel se creează lanțuri metabolice viciate, deviate.

Prin apropierea structurii lor chimice de cea a metaboliţilor (motiv pentru care şi poartă denumirea de „analogi metabolici" sau „antimetaboliţi") aceste substanţe se pot fixa pe receptorii enzimatici, blocînd astfel funcţionalitatea întregului sistem enzimatic. În acest mod, ele produc efecte de „antagonism biologic" şi de „carenţă" metabolică. Astfel acţionează sulfamidele (competiţie faţă de acidul para-amino-benzoic), unele substanţe citostatice de tipul analogilor acidului folic şi unele monoamine cerebrale.

3) *Acţiuni asupra mediatorilor chimici.* Cercetări moderne au arătat că cele mai multe medicamente utilizate în terapeutica neurologică îşi exercită efectele prin interacţiunile lor cu mediatorii chimici : a) stimulează sau inhibă anumiţi mediatori ; b) împiedică sau, dimpotrivă, facilitează biosinteza mediatorilor chimici ; c) determină apariţia de falşi mediatori chimici ; d) diminuă sau opresc catabolizarea neuromediatorilor ; e) modifică repartiţia intracelulară, sinaptică şi /sau intersinaptică a neuromediatorilor.

4) *Acţiuni de „modulatori" ai unor procese biochimice.* Este vorba de modificări, din partea medicamentelor, a vitezei de reacţie a respectivelor procese biochimice (fie în sens de accelerare, fie în sens de diminuare.) Aceste medicamente afectează îndeosebi reacţiile enzimatice. Inhibiţia reacţiilor enzimatice implică două aspecte : a) inhibiţia competitivă, situaţie în care se produce o blocare a „centrului" (respectiv a „centrilor") activi ai enzimei. În acest mod acţionează, de pildă, ezerina, ca inhibitoare a colinesterazelor (acţiune anticolinesterazică) ; b) inhibiţia necompetitivă, situaţie în care inhibitorul se leagă de alte structuri (alosterice) ale enzimei. În acest fel acţionează un alt inhibitor al colinesterazelor — pancuroniul.

5) *Efecte prin antagonizare fie a biosintezei, fie a unor acţiuni ale polipeptidelor şi ale lipidelor biologic-active.* Cercetări moderne au sugerat că medicamentele antiinflamatoare nesteroidice ar acţiona prin diminuarea biosintezei prostaglandinelor, iar acidul metiazinic şi-ar exercita efectul antiinflamator prin acţiunile proflogistice ale kininelor plasmatice (după Cuparencu şi colab., 1976).

1.2.2.4. RELAŢIA DINTRE STRUCTURA CHIMICĂ ŞI ACŢIUNEA SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE

Acţiunea caracteristică a unui medicament este strîns legată de structura sa chimică. De aceasta depind absorbţia, transportul, proprietăţile fizico-chimice, fixarea pe receptor, detoxifierea şi eliminarea sa (Goodman şi Gilman, 1975). Proprietăţile chimice, reactivitatea chimică, forma, mărimea şi dispoziţia structurală în spaţiu (dispoziţia stereochimică), dispoziţia grupărilor funcţionale, precum şi configuraţia electronică a întregii molecule sînt capitale pentru influenţarea receptorilor. Studiul corelaţiei dintre structura chimică şi acţiunea farmocologică (*corelaţia structură-acţiune*) a condus sinteza a numeroşi agenţi terapeutici de mare valoare. Uneori această corelaţie este foarte largă, ca de pildă pentru anestezicele locale. Astfel, deşi anumite caractere structurale par să fie legate de activitatea enzimatică, se pot efectua numeroase variaţii ale acestei structuri de bază, fără a se pierde proprietăţile farmacologice caracteristice (Goodman şi Gilman, 1975). În schimb, activitatea altor substanţe se pierde imediat, dacă se operează cea mai mică schimbare în configuraţia nucleului respectiv. În unele situaţii, specificitatea structurală, spaţială, tridimensională, are o importanţă atît de esenţială, încît, de pildă, izomerii optici sau geometrici modifică puternic conformația sterică și electronică a moleculelor, ceea ce duce la o schimbare importantă a activităților farmacodinamice. Este cazul alcaloizilor ergotinici și al derivaților morfinei. Se pare că diferite părți ale moleculei dețin acțiuni specifice (Goodman și Gilman, 1975). Un exemplu foarte demonstrativ este oferit de către pipradol, care este un puternic excitant psihic, un psihoanaleptic (vezi tratamentul manifestărilor paroxistice cerebrale neepileptice și al hipersomniilor), dar al cărui izomer — Azociclonolul — are efecte psihodeprimante.

Se mai știe că, în general, izomerii levogiri sînt mai activi decît cei dextrogiri. De pildă, forma levogiră a adrenalinei crește puternic tensiunea arterială, dar cea dextrogiră nu o modifică aproape deloc. La fel, (—) — hiosciamina este de 20 de ori mai activă asupra secreției salivare și a altor fenomene extrapiramidalo-vegetative decît (+)—hiosciamina. Aceste acțiuni, ale izomerilor levogiri, mai active, sînt valabile și pentru catecolamine. În schimb, pentru unii compuși sintetici, putem asista și la fenomene inverse: astfel, de pildă, dexamfetaminele (amfetaminele dextrogire) sînt mai active decît derivații levogiri (Dement și colab., 1966; Popoviciu și colab., 1978; Rechtschaffen și Maron, 1964).

Există însă și numeroase situații în care substanțe cu structură chimică total diferită posedă acțiuni asemănătoare. Aceste observații sînt valabile în special pentru substanțele inhibitoare ale SNC. De pildă, acțiunea analgetică poate fi obținută prin grupe diferite de substanțe (vezi terapia durerii), iar efecte vasodilatatoare se obțin prin diverse căi de atac (musculatura vasculară, inervația locală vasculară, sistemul ganglionar, sistemul nervos central etc.). De asemenea, o similitudine de structură (cazul unor izomeri sau similari structurali) poate produce uneori și acțiuni inverse, după cum același fenomen se poate observa și în urma unor modificări structurale minime (cazul antimetaboliților). De pildă, compușii care au asemănări structurale cu vitaminele pot produce simptome dramatice, acute, de avitaminoză, prin fenomene de competiție. Aceste substanțe se aseamănă destul de mult cu structura vitaminelor, pentru a le putea înlocui în grupările prostetice ale sistemelor enzimatice, dar ele nu pot realiza funcțiile esențiale ale vitaminelor (Goodman și Gilman, 1975).

Există serii omoloage la care introducerea sau eliminarea unor grupări produce anumite modificări, bine determinate, dar proprietățile fundamentale sînt păstrate (este cazul celor trei substanțe cvasiomoloage din punct de vedere al formulei chimice: adrenalina, noradrenalina și amfetamina).

S-au realizat și agenți farmacodinamici activi pe baza asemănării de structură cu substanțele care posedă funcții fiziologice importante. De pildă, unii esteri ai colinei seamănă suficient de bine, ca structură chimică, cu acetilcolina, pentru a putea activa receptorii colinergici. În schimb, alți esteri ai colinei au o afinitate deosebită pentru receptorii celulari și totuși nu provoacă răspunsuri directe, în schimb împiedică acetilcolina să ajungă la sediile receptoare și blochează, în modul acesta, transmiterea sinaptică.

1.2.2.5. BAZELE SELECTIVITĂȚII DROGURILOR. MECANISME DE ACȚIUNE

S-a stabilit că mai multe procese pot contribui la efectele selective ale unor droguri asupra SNC (Franz, 1975):

1) *Efectele diferențiate asupra mecanismelor neuroumorale.* Astfel, o serie de droguri pot afecta anumite „trepte" în producția sau în acțiunea

,,transmitter''-ilor neuroumorali. În prezent, substanțele ,,transmițătoare'' în SNC sînt masiv dovedite și există demonstrații valabile că acțiunea asupra mecanismelor pe ,,transmitter'' constituie una din bazele majore pentru selectivitatea drogurilor. Unele mecanisme potențiale prin care sînt influențate funcțiile SN pot fi modificate prin acțiuni asupra proceselor de ,,transmitter'', după cum urmează: a) imitînd ,,transmitter''-ul; b) prelungind staționarea ,,transmitter''-ului în regiunea sinaptică; c) blocînd acțiunea postsinaptică a ,,transmitter''-ului; d) eliberînd ,,transmitter''-ul din zonele de stocaj, din rezervoarele presinaptice; e) producînd depleția rezervoarelor presinaptice ale ,,transmitter''-ului; f) împiedicînd sinteza ,,transmitter''-ului; g) mărind sinteza acestuia; h) împiedicînd eliberarea de ,,transmitter'' de către impulsul nervos; i) înlocuindu-l cu un ,,fals transmitter''.

2) *Localizarea neuronală selectivă a drogului.* Unele droguri sînt concentrate în mod selectiv de către neuronii asupra cărora ele acționează. Membranele terminale ale multor neuroni posedă mecanisme active de ,,uptake'', care sînt selective pentru,, transmitter''-ul lor particular sau pentru precursorii acestuia. Aceste mecanisme de ,,uptake'' pot adesea să transporte alte substanțe decît cele care sînt legate chimic de ,,tramsitter''-ul normal. Alterarea metabolismului propriu ,,transmitter''-ului prin substanțe străine constituie un mecanism de acțiune selectivă de drog asupra mecanismelor neuroumorale.

3) *Localizarea anatomică selectivă a drogului.* Unele diferențe de debit sanguin regional sau de compoziție a creierului pot explica o serie de distribuții selective pentru droguri în unele regiuni anatomice.

4) *Acțiunile diferențiate asupra diverselor celule sau tipuri sinaptice.* Se știe că diverse tipuri anatomice de celule pot să se deosebească în ce privește sensibilitatea la droguri. Astfel, sînt deosebit de importanți în determinarea sensibilității la drog, factorii legați de tipul de celule, de categoriile și de densitățile de conexiuni sinaptice. De pildă, sinapsele cu un ,,factor de siguranță'' de transmisie mai mic sînt mai ușor blocate de către substanțele depresoare generale.

5) *Eectele diferențiale dependente de organizarea neuronală.* Drogurile care acționează în mod egal ~~asupra tuturor celulelor de un tip dat~~ pot să manifeste un efect mai mare asupra unui model de organizare neuronală decît față de altul. Un exemplu furnizat de Franz (1975) este cel al mai marii sensibilități a lanțurilor polisinaptice la drogurile depresoare, în comparație cu căile care cuprind o singură sinapsă.

6) *Efectele diferențiale dependente de starea funcțională a neuronilor.* Exemplificăm doar acțiunea selectivă a unor droguri asupra sinapselor pe cale de refacere sau asupra neuronilor aflați în stare de hiperexcitabilitate, precum și acțiunea unor agenți psihofarmacologici în dependență de starea psihică individuală.

7) *Efectele diferențiale asupra metabolismului neuronal.* Unele droguri pot afecta transportul sau utilizarea metaboliților și a unor substanțe nutritive, pe diverse căi (inclusiv prin celulele gliale). În acest mod se pot influența nivelul metabolic neuronal, gradul de acumulare al produselor metabolice, coeficientul de pompă ionică activă etc.

8) *Efectele diferențiale rezultînd din diferențe în biochimia neuronală.* Se știe că receptorul chimic asupra căruia acționează un medicament poate

fi prezent în unii neuroni și absent în alții și că „receptorii de drog“ pot fi extracerebrali, în membrana neuronală sau în structurile intracelulare. Astfel, un medicament nu va afecta neuronii al căror „receptor specific de drog“ lipsește.

1.2.2.6. MODALITĂȚI TERAPEUTICE

A) *Terapeutica etiologică* face parte din medicația majoră, atacînd agentul bolii, atunci cînd acesta se cunoaște. Este cazul în special al afecțiunilor inflamatorii, reumatice, toxice și al unor boli vasculare și metabolice. O altă varietate de terapie etiologică este cea care utilizează antidotismul, ca de pildă combaterea prin stricnină a unei intoxicații cu barbiturice sau cu alcool, sau invers, combaterea unei intoxicații stricnice prin barbiturice.

B) *Terapeutica patogenetică* face parte, de asemenea, de obicei, din medicația majoră. Dar de multe ori, ținînd seama de multiplele mecanisme patogenetice, aceste modalități de terapie patogenetică intră și în cadrul medicației adjuvante, de completare. Aceste medicamente nu se adresează direct agenților patologici, ci mecanismelor prin care aceștia lezează sistemul nervos. Am putea aprecia că, de fapt, terapeutica patogenetică, ținînd seama de complexitatea mecanismelor fiziopatologice din afecțiunile SN, ocupă ponderea cea mai mare în terapeutica neurologică.

C) *Terapeutica „reacțională“* (Cossa, 1958) cuprinde o serie de mijloace terapeutice care sînt în măsură să provoace vindecarea sau ameliorarea prin exaltarea reacțiilor normale de apărare a țesutului nervos. Aceste mijloace intră în grupul a ceea ce astăzi denumim „*medicație adjuvantă*“, respectiv „*medicație de completare*“. De fapt, această medicație adjuvantă cuprinde și mijloace terapeutice menite să potențeze și să completeze medicația majoră, de bază, prin multiplele mecanisme expuse în acest capitol.

D) *Terapeutica „lezională“* (în expresia lui Cossa, 1958) incumbă mijloacele necesare suprimării unor leziuni constituite. Aci se încadrează, de pildă, exereza sau radioterapia unei tumori, exereza unei cicatrice epileptogene, precum și unele mijloace ale neurochirurgiei moderne stereotaxice.

E) *Terapia de „substituție“*, foarte săracă pînă nu demult, cunoaște în ultimele decenii o dezvoltare extraordinară. În fond, chimioterapia modernă antiparkinsoniană, terapia cu neuromodulatori, cu mediatori chimici și terapia enzimatică din diverse afecțiuni neuropsihice, precum și numeroasele terapii hormonale (chiar și de completare vitaminocalcică și ionică) sînt realmente terapii de substituție și de completare. Clasica terapie antiparkinsoniană, cu atropină și cu succedaneele sale, precum și cu diversele medicamente de sinteză de tip atropinic, administrarea cu scopul de a « suplini frenajul pe care sistemul pallidal lezat nu-l mai poate exercita asupra tonusului muscular și a „eliberării“ unor mișcări involuntare », reprezintă modalități de „terapie substitutivă“ (Cossa, 1958).

F) *Terapia simptomatică* joacă un rol imens în arsenalul terapeutic al majorității suferințelor neuropsihice, ca de pildă în terapia sindroamelor algice, a unor diskinezii extrapiramidale, a largii game de spasticități etc. Terapia simptomatică este medicamentoasă, neurochirurgicală, fizioterapică și psihoterapică. Vom reveni cu detalii în capitolele următoare. Dacă medicația clasică simptomatică, îndeosebi analgetică, sedativă și antidepresoare riscă pericolul unor reversuri redutabile, ca obișnuința și toxicomania, astăzi arsenalul terapeutic simptomatic, bogat diversificat și cu posibilități de discernămînt în aplicare și în asociere, reduce considerabil aceste riscuri.

G) *Terapia de recuperare* ocupă un loc deosebit de important în afecțiunile neurologice și neurochirurgicale. Deficitele motorii, spasticitățile, atitudinile vicioase, tulburările de vorbire de diverse tipuri și mecanisme, tulburările sfincteriene, unele sindroame algice, tulburările psihice ș.a. pot beneficia de reale posibilități de recuperare printr-o orientare modernă în aceste noi modalități de terapie, nu numai în servicii bine dotate, cu bază materială și cu personal calificat, dar chiar în orice clinică și serviciu de neurologie și de neurochirurgie, precum și în unitățile ambulatorii din policlinici și circumscripții. Într-adevăr, recuperarea, în epoca noastră, poate fi denumită „a treia dimensiune a medicinii, primele două fiind profilaxia și tratamentul clasic al bolilor, prin metode chirurgicale sau medicale“ (Arseni și colab., 1972).

H) *Terapia „ocupațională“* vizează toate mijloacele de reinserție socio-profesională a convalescenților și a sechelarilor după diverse afecțiuni neurologice, neurochirurgicale și psihiatrice. Importanța acestora este covîrșitoare.

2. TRATAMENTUL DURERII, AL CEFALEEI, AL MIGRENEI ȘI AL NEVRALGIILOR

2.1. SUMAR DE DATE FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE ALE DURERII

Durerea reprezintă una dintre experiențele umane cele mai comune și mai supărătoare. Durerea reprezintă un „mecanism de apărare“ pentru organism (Guyton, 1972) și apare ori de cîte ori un țesut este afectat, producînd o reacție reflexă individuală pentru a îndepărta stimulul dureros. Aprecierea senzațiilor dureroase depinde de stimularea nervilor senzitivi la durere din piele, mușchi, schelet, vase sanguine, viscere și membrane și de conducerea impulsurilor nervoase la SNC, unde senzația devine în final conștientă (Arseni și Oprescu, 1967; Guyton, 1972; Walton, 1975). S-a dovedit că receptorii pentru durere din piele și din alte țesuturi sînt reprezentați, în totalitate, de terminații nervoase libere (în special mielinice), care sînt larg răspîndite pe suprafața superficială a pielii, precum și în unele țesuturi interne, ca de pildă în periost, în pereții arteriali, pe suprafețele articulare, în seroase, în fascii, în tendoane, în mușchi, precum și în meninge. În organele interne și în țesuturile profunde, terminațiile libere sînt difuz repartizate. În ultimii ani s-au adus o serie de precizări referitoare la calitățile durerii, acestea fiind clasificate în trei tipuri majore: durerea în formă de înțepătură, durerea în formă de arsură și durerea — „durere“ —

propriu-zisă („aching pain"). Alți termeni utilizați pentru a descrie diferitele tipuri de durere includ: durerea pulsatilă, durerea însoțită de greață, durerea sub formă de crampă, durerea lancinantă. Se pare că fiecare dintre aceste tipuri de durere rezultă din stimularea unui anumit tip de fibre, ca de pildă: durerea sub formă de înțepătură apare prin stimularea fibrelor de durere delta de tip A, în timp ce durerea propriu-zisă și cea sub formă de arsură rezultă din stimularea fibrelor mai primitive de tip C. Astfel, prin noile metode neurofiziologice, o serie de autori (citați de Arseni și Oprescu, 1967 și de Guyton, 1972) au evidențiat faptul cu importante consecințe clinico-terapeutice, că există un raport direct proporțional între viteza de conducere în fibrele nervoase și diametrul acestora, în sensul că fibrele cu diametrul cel mai mare au viteza de conducere cea mai rapidă, pragul de excitabilitate cel mai scăzut și rezistența la compresiune cea mai scăzută. Aceste date sînt valabile atît pentru conductibilitatea în nervii periferici, cît și în fibrele intranevraxiale. În urma acestor importante constatări, s-a procedat la clasificarea în două grupe: a) fibre de durere „rapide"; b) fibre de durere „lente". Astfel, semnalele dureroase sînt transmise prin fibrele cu diametru mic delta de tip A (care sînt mediatoare pentru tact, durere și temperatură) cu o viteză între 3 și 10 m pe sec., precum și prin fibrele de tip C (nemielinizate, cu diametrul sub 1,2μ, adaptate, ca și fibrele delta, pentru transmiterea senzației dureroase). Se pare că tipul de senzație dureroasă mediat de fibrele amielinice C este reprezentat de o durere cu caracter întîrziat și cu nuanță de arsură, care este, deci, deosebită față de senzația de foarte scurtă durată și cu caracter acut, de înțepătură, mediată de fibrele delta (Arseni și Oprescu, 1967; Guyton, 1972). Se pare că atunci cînd fibrele delta de tip A sînt blocate prin compresiunea trunchiului nervos, tipul de durere sub formă de înțepătură dispare. Pe de altă parte, atunci cînd tipul de fibre C sînt blocate prin concentrații mici de anestezic local, dispar tipurile de durere sub formă de arsură și de durere propriu-zisă. Ca atare, un brusc stimul dureros produce o „dublă" senzație de durere: o rapidă senzație dureroasă sub formă de înțepătură, urmată la o secundă sau mai tîrziu, de o senzație dureroasă, lentă, de arsură. Senzația dureroasă de tipul înțepăturii surprinde foarte rapid individul respectiv și, ca atare, joacă un rol important în determinarea unei reacții imediate, pentru îndepărtarea stimulului. Senzația lentă de arsură tinde să devină în mod progresiv mai dureroasă, în decursul unei perioade de timp, și poate conduce la un sentiment intolerabil, dezagreabil față de durere (Guyton, 1972).

Fibrele amielinice de tip C, pe lîngă medierea senzației dureroase sub forma așa-zisei „dureri secundare" (Arseni și Oprescu, 1967) sînt capabile de a răspunde și la unii stimuli tactili. O serie de date experimentale au arătat că aceste complexe de fibre C, împreună cu fibrele mielinice subțiri delta și gamma, iau parte la medierea și a senzațiilor termice, iar stimularea lor determină și unele senzații de mîncărime. Așa s-ar putea explica unele senzații reziduale după cordotomii (Arseni și Oprescu, 1967).

Amintim așa-numita „teorie a porții" („gate theory") emisă de Melzack și Wall (1965), care au intuit faptul că celulele din substanța gelatinoasă a măduvei acționează ca o „poartă", care în mod normal este menținută „deschisă" prin activitatea tonică din fibrele nervoase subțiri și acestea permit transmisia centrală a stimulilor dureroși. Dar anumite „modele" de stimulare senzorială periferică, ce produc o descărcare crescută de-a lungul fibrelor groase, pot să închidă această „poartă'', inhibînd sau modificînd astfel transmisia mai departe, la nivel central, a senzației dureroase. Walton (1975) a arătat că «mecanismul de referință a senzațiilor dureroase poate fi explicat prin „teoria porții'', dar nu toți fiziologii acceptă în totalitatea sa această seducătoare ipoteză».

Cercetări din ultimele decenii au precizat și faptul că *natura stimulilor algogeni* este variată, aceștia putînd fi : a) stimuli mecanici, bine măsurabili prin esteziometre ; b) stimuli termici ; c) stimuli electrici ; d) vasodilatația (de pildă în migrene), vasoconstricția și ischemia (durerea anginoasă și din ischemiile periferice) ; e) tracțiunile și distorsiunile vasculare ; f) distensia organelor cavitare și a capsulei unor organe parenchimatoase ; g) unele inflamații pot transforma stimulii nealgogeni în algogeni (Arseni și Oprescu, 1967).

Cercetări moderne au stabilit și faptul că anumite substanțe chimice ar acționa la nivelul terminațiilor nervoase libere, ca *substanțe algogene*. Sînt multe rațiuni să se creadă că există o serie de „substanțe de producere a durerii'' („pain productive substances'' — P.P.S.), care ar aparține grupelor chimice ale histaminei, serotoninei, polipeptidelor, bradichininei și ale altor produși similari (Arseni și Oprescu, 1967 ; Guyton, 1972 ; Horton, 1941, 1956 ; Way, 1967).

În ultimii ani s-au mai evidențiat și alte *mecanisme algogene*, reprezentate îndeosebi de tulburările circulatorii ale țesutului respectiv, cu ischemie consecutivă, precum și de spasmele musculare. Aceste spasme musculare acționează atît prin compresiunea vaselor intramusculare și prin reducerea fluxului sanguin, cît și prin relativa ischemie musculară. De fapt, cauza durerii prin ischemie nu este încă suficient cunoscută, dar pare să fie legată de aportul scăzut de O_2 la țesutul ischemiat și de acumularea de acid lactic, format ca o consecință a metabolismului anaerob din timpul ischemiei și, foarte probabil, prin intervenția și a altor factori chimici amintiți anterior, ca bradichinina și histamina (Guyton, 1972).

Există date precise în literatură asupra *medierii extranevraxiale a durerilor* : 1) *Medierea extranevraxială a durerilor cutanate* este foarte bine precizată (vezi Arseni și Oprescu, 1967 ; Guyton, 1972 și Appenzeller, 1976). Amintim doar cîteva probleme mai importante pentru practica clinico-terapeutică. În nervii senzitivi periferici și în rădăcinile posterioare, senzația dureroasă este mediată în principal de fibrele delta de tip A și de fibrele C, dar în mai mică măsură și de fibre cu diametrul mai mare. Se știe că repartiția topografică a fibrelor algoconductoare nu este sistematizată nici în nervii periferici și nici în rădăcinile posterioare, fapt care face imposibilă identificarea și, ca atare, secționarea acestor fibre în scop terapeutic. De asemenea, determinarea ariei tegumentare deservite de un nerv senzitiv este deosebit de dificilă, datorită suprapunerilor de inervație cu zonele învecinate, existînd deci interpătrunderi și distribuții limitrofe din partea nervilor senzitivi vecini. Ca atare, în scopul suprimării durerii într-o zonă restrînsă este necesară totuși secționarea nu numai a nervului respectiv, ci și a nervilor adiacenți (Arseni și Oprescu, 1967). Pe de altă parte, datorită pătrunderii de fibre amielinice din zonele vecine, „intermediare'', după secționarea unui nerv senzitiv poate să se instaleze pentru o vreme un fenomen de hiperpatie (Weddel și colab., 1941, citați de Arseni și Oprescu, 1967).

Comparativ cu ariile tegumentare deservite de trunchiurile nervoase, ariile tegumentare radiculare au o mai netă, mai precisă delimitare, ceea ce a permis elaborarea bine cunoscutelor hărţi ale dermatoamelor. Cu toate că nu există nici o arie tegumentară care să fie deservită de o singură rădăcină, că s-au stabilit variaţii individuale ale zonelor tegumentare radiculare, totuşi cunoaşterea sistematizării dermatoamelor este deosebit de utilă pentru diferenţierea unei leziuni radiculare de leziunile nervilor periferici, pentru stabilirea nivelului leziunii şi pentru determinarea nivelului de efectuare a unei radicotomii dorsale sau a unei cordotomii în chirurgia durerii. Astfel, radicotomia dorsală trebuie efectuată pe cel puţin trei rădăcini, în vederea obţinerii unor efecte sigure şi constante pe teritoriul unui dermatom dureros (Arseni şi Oprescu, 1967).

2) *Medierea extranevraxială a algiilor din structurile profunde.* Se ştie că rădăcina dorsală, în afară de ramurile superficiale care culeg sensibilitatea dermatomului, conţine şi ramuri care inervează structurile profunde (muşchi, tendoane, fascii, articulaţii, periost). Teritoriul structurilor profunde inervate de rădăcinile dorsale se numeşte impropriu ,,sclerotom''. Se ştie că durerea musculară prezintă cel mai adesea un caracter de ,,durere referită'', adică resimţită în mod heterotopic faţă de originea sa reală. În comparaţie cu dermatoamele, sclerotoamele sînt mai puţin precis delimitate, prin interferenţe şi participări pluriradiculare.

Un fenomen cu importante implicaţii clinico-terapeutice este reprezentat de medierea durerilor din structurile profunde şi pe calea rădăcinilor ventrale, fapt semnalat încă de Alexander şi Peritz (1937, citaţi de Arseni şi Oprescu, 1967) în aşa-zisele ,,dureri de tip mialgic''. Încă Foerster şi Gagel (1932) au arătat că rădăcina ventrală este constituită din două tipuri de fibre : fibre groase, care inervează motor musculatura dependentă de rădăcina respectivă şi fibre subţiri, centripete, care pornesc de la fibrele musculare, trec prin această rădăcină ventrală, dar apoi trec în rădăcina dorsală corespunzătoare (prin ramul posterior al nervului rahidian), de unde pătrund în măduvă, pentru a se integra în căile sensibilităţii dureroase. În cazul compresiunii singulare a rădăcinii ventrale, suferă în primul rînd fibrele subţiri, care, iritate fiind, conduc în sens centripet durerea ,,de tip mialgic''. De fapt, prin excitări ale rădăcinii ventrale, s-au declanşat dureri de tip mialgic.

Nu insistăm asupra tipurilor şi caracterelor durerilor radiculare. Trimitem cititorul la monografia ,,Durerea'' (Arseni şi Oprescu, 1967), citînd doar o concluzie de o deosebită importanţă practică, terapeutică : ,,În determinarea pe baze clinice a nivelului lezional într-un sindrom de compresiune radiculomedulară, tulburările de sensibilitate constituie elementul principal ; dintre acestea au prioritate fenomenele radiculare faţă de cele medulare şi, cum nu totdeauna se poate face discernămînt cert între un deficit de sensibilitate radicular şi unul segmental, durerea radiculară — cînd există — are cea mai mare valoare localizatorie''.

Cunoştinţele actuale asupra *medierii intranevraxiale a durerii* au deschis importante perspective de înţelegere a procedurilor terapeutice moderne, atît medicamentoase, cît mai ales neurochirurgicale.

1) *La nivel spinal*, se ştie că fibrele pentru durere intră în măduvă prin rădăcinile dorsale, urcă sau coboară unul pînă la trei segmente în tractul Lissauer şi apoi se sfîrşesc în cel de al doilea neuron din coarnele posterioare. Aceşti neuroni trimit apoi fibre care se încrucişează imediat şi, prin comisura anterioară, trec de partea opusă, în tracturile spinotalamic şi

spinotectal. Nu există încă certitudinea dacă fibrele care mediază durerea se încrucișează în totalitatea lor, sau dacă există și un oarecare contingent de fibre ipsilaterale, fapt care ar putea explica persistența de fenomene reziduale algice după unele cordotomii. Importantele implicații terapeutice prezintă binecunoscuta sistematizare somatotopică a fibrelor termo-algezice în tractul spinotalamic, în care fibrele cu originea cea mai caudală sînt situate cel mai lateral (deci sînt cele mai superficiale). Mai există și o sistematizare funcțională, în sensul că fibrele algomediatoare se amplasează în plan mai ventral, ceea ce permite ca prin cordotomiile anterolaterale să se obțină numai analgezie, fără termoanalgezie (Stookey, 1929; Grant, 1930 — citați de Arseni și Oprescu, 1967). Trebuie însă să ținem seama, în terapia chirurgicală a durerii, de numeroasele variații somatotopice și mai ales de variațiile de nivel de încrucișare, de poziționare a fibrelor și de „specificitatea" de conducere, în sensul că nu toate fibrele algovectoare sînt topografic distincte de cele termovectoare. Aceste date morfofiziologice justifică terapia neurochirurgicală a durerii în situații judicios alese, prin cordotomiile anterolaterale (cervicală, toracală, globală, selectivă, diferențiată), prin mielotomia comisurală, prin tractotomia Lissauer și prin tractotomia spino-talamică (bulbară, pontină și mezencefalică) (Arseni și Oprescu, 1967).

2) În ce privește *traiectele cerebrale*, fiziopatologia durerii se complică prin o serie de fenomene morfofuncționale evidențiate prin cercetări din ultimul deceniu (Albe-Fessard și Bowsher, 1968, citați de Guyton, 1972; Way, 1967). Astfel, s-a constatat că fibrele tractului spinotectal se termină în ariile reticulare ale măduvei, ale punții și ale mezencefalului, iar un mare număr de fibre colaterale din tractul lateral spinotalamic se termină, de asemenea, în aceste zone reticulare. S-a dovedit că o mică parte din fibrele tractului spinotectal și spinotalamic ajung în talamus, nu numai în grupul nuclear posteroventral, ci și în nucleii intralaminari. Fibrele de tip C, care transmit durerea cu caracter de arsură și durerea „dureroasă" („aching pain"), se termină în nucleii intralaminari (Guyton, 1972). Astfel, semnale similare de la tractul spinotectal sînt legate, prin intermediul ariilor bulbare, de nucleii intralaminari. Pe de altă parte, fibrele subțiri mielinizate, care sînt responsabile de durerea cu caracter de înțepătură, se termină în grupul nuclear postero-ventral, în aceleași zone în care se termină fibrele ventrale spinotalamice pentru transmisia tactului și a presiunii.

Este curios faptul că în ultimii ani o serie de autori (Guyton, 1972) au ajuns să afirme că din păcate prea puțin se cunoaște despre transmisia semnalelor dureroase în bulb, diencefal și în regiunile corticale ale creierului. Se crede totuși că datele clasice sînt valabile în ce privește transmisia semnalelor dureroase sub formă de înțepătură, care ajung în grupul nuclear postero-ventral, prin neuronii din grupa a treia, la ariile somestezice ale cortexului, alături de căile care vehiculează semnalele pentru tact și presiune. În schimb, se pare (Guyton, 1972; Mehler, 1957; Nauta și Kuypers, 1958, citați de Arseni și Oprescu) că tipurile de semnale dureroase de „arsură" și de „durere" („aching pain") se răspîndesc prin zonele reticulare ale trunchiului cerebral și, în final, trec în nucleii intralaminari ai talamusului și apoi spre cortex. Iată o serie de date care complică înțelegerea fiziopatologică a durerii sau, dimpotrivă, aduc explicații pentru unele fenomene neînțelese pînă astăzi. Semnalele dureroase care intră în F.R. a trunchiului cerebral probabil sînt de o importanță deosebită în „determinarea calității'' durerii (Guyton, 1972), întrucît stimulări în aceste regiuni pot să realizeze severe suferințe la animalele de experiență. Dealtfel, aceste semnale cresc nivelul general de excitabilitate a întregului creier, prin stimularea sistemului reticular ascendent (Albe-Fessard și Bowsher, 1968, ; Guyton, 1972; Way, 1967). Ar fi, cu alte cuvinte, două căi în trunchiul cerebral, care ar juca roluri speciale în senzația de durere : a) o cale cenușie ventrală, care transmite semnale dureroase de la F.R. la talamus, distrucția căreia se presupune că reduce intensitatea senzațiilor de durere; b) o cale centrală tegmentală, care ar inhiba durerea. Cînd această cale este distrusă la un animal, acesta devine excesiv de sensibil la durere și adesea se pare că prezintă o durere continuă.

Aceste posibilități de transmitere intranevraxială a senzațiilor dureroase prin sistemele nespecifice oferă și explicația unor modificări ale senzațiilor ,,primare'', precum și a persistenței unor fenomene dureroase reziduale după intervențiile chirurgicale efectuate pe căile specifice conductoare ale durerii (Arseni și Oprescu, 1967).

Referitor la *funcția talamusului și a cortexului cerebral în perceperea și aprecierea durerii* persistă încă vechea dispută, deși majoritatea cercetătorilor au căzut de acord (Sager, 1960) că nucleii ventrali-posteriori talamici constituie doar stații de releu și că scoarța parietală reprezintă centrul de percepere a durerii, respectiv capătul cortical al analizatorului senzitiv (inclusiv pentru durere). Guyton (1972) susține că îndepărtarea completă a ariilor senzitive clasice ale cortexului cerebral nu abolește abilitatea de a percepe durerea. Ca atare, unii cred că impulsurile dureroase care ajung doar la talamus, sau eventual doar în centrii mai jos situați, produc totuși o oarecare percepție conștientă a durerii. Dar—afirmă Guyton—aceasta nu înseamnă că scoarța cerebrală nu are nici un rol în aprecierea normală a durerii. Datele mai vechi (Foerster, 1927, 1936; Penfield și Boldrey, 1937 — citați de Arseni și Oprescu, 1967) au precizat ariile senzitive clasice, din girusul postcentral și lobulul paracentral, cu extensie și pe girusul precentral. Acestea constituie ,,aria somatosenzitivă I'', a cărei excitare nu produce, în general, dureri, ci doar parestezii (furnicături, mîncărimi), eventual senzații de ,,descărcări electrice'' și oarecari vagi senzații dureroase viscerale. Ulterior, o serie de autori (Adrian, 1941; Woolsey și Fairman, 1946, citați de Way, 1967) au delimitat a II-a arie senzitivă corticală, localizată în partea posterioară a buzei șanțului silvian, precum și a III-a arie senzitivă, mult mai extinsă, pînă în zonele prefrontale. Astfel, cercetări moderne au condus la concepția ,,sistemului difuz de proiecție talamică'', la care ajung diversele impulsuri aferente vehiculate de sistemul reticular ascendent și prin care se activează și nucleii talamici ,,de asociație'', care proiectează difuz pe scoarță, inclusiv pe cortexul prefrontal și pe structurile rinencefalice, ceea ce determină contextul afectiv-emoțional al experienței dureroase. S-a apreciat prin metode neurofiziologice și neurofarmacologice că sistemul limbic telencefalic (,,limbic forebrain system'') reprezintă de fapt o extensie anterioară a F.R. a trunchiului cerebral (Morgane și Stern, 1972), care primește și integrează influxuri de la toate sistemele senzitivo-senzoriale și care retrimite informația la întregul sistem reticular al hipotalamusului și al trunchiului cerebral (Gloor, 1955; Nauta, 1958; Mac Lean, 1958). Acest complex sistem recurent (reprezentat în fig. 111) poate în acest fel să modeleze influxuri multimodale și să regleze filtrări prin canale de informație la mai multe niveluri integrative ale trunchiului cerebral și ale diencefalului. Mc Lardy (1959) a arătat că hipocampul participă la un mecanism de „amestecare de informație" și de oprire a unor informații („detector-codex mechanism").

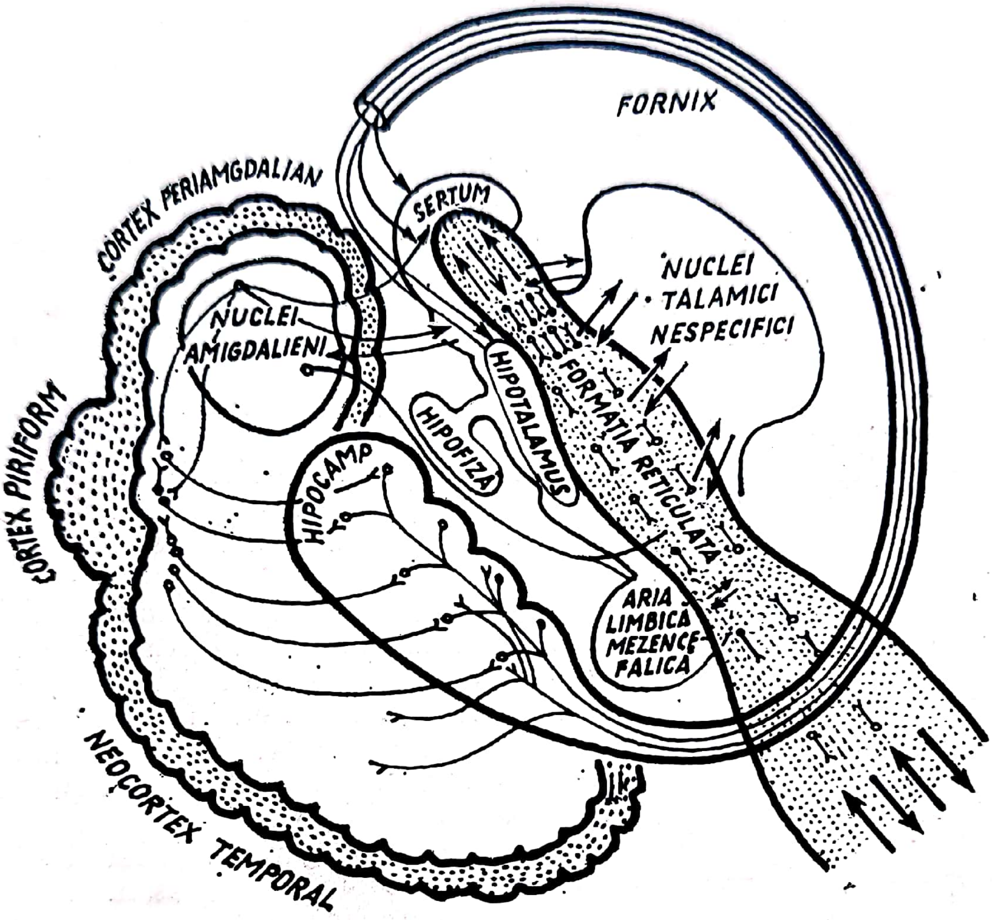

FORNIX
CORTEX PERIAMGDALIAN
SEPTUM
NUCLEI TALAMICI NESPECIFICI
NUCLEI AMIGDALIENI
HIPOTALAMUS
FORMAȚIA RETICULATĂ
HIPOFIZA
HIPOCAMP
CORTEX PIRIFORM
ARIA LIMBICĂ MEZENCEFALICĂ
NEOCORTEX TEMPORAL

Fig. 111 — Reprezentarea schematică a relațiilor dintre ariile limbice telencefalice și formația reticulată a trunchiului cerebral (după Morgane și Stern, 1972, modificat de noi). Se poate vedea că, de fapt, întregul sistem limbic telencefalic, nucleii talamici nespecifici și hipotalamusul reprezintă „extensii" telencefalice și diencefalice ale formației reticulate. De fapt, aria limbică a creierului mijlociu („*limbic midbrain area*"), o regiune paramediană a mezencefalului, este, în realitate, o componentă a sistemului reticular.

Cunoașterea acestor multiple relații ale sistemului limbic telencefalic cu hipotalamusul, cu sistemele vegetative și cu F.R. a dus la o mai aprofundată cunoaștere a modalităților de desfășurare a unor activități și comportamente, precum și la înțelegerea integrării unor comportamente motorii și psihice, inclusiv emoționale și la durere (Mc Lardy, 1959; Mac Lean, 1958; Papez, 1937; Morgane și Stern, 1972). Importantele conexiuni ale ariilor fronto-prefrontale, orbitare și rinencefalice cu sistemul hipotalamo-vegetativ oferă prețioase informații asupra comportamentelor afectiv-emoționale și asupra reacțiilor vegetative, care conferă durerii un context de suferință cu variabile experiențe individuale. Aceste date au deschis diverse perspective terapeutice în unele sindroame algice complexe, din care amintim: leucotomia (cu variatele modalități neurochirurgicale), corticectomiile (excizii de cortex orbitar și/sau temporo-rinencefalic; topectomii de arii 9 și 10; transsecțiuni subcorticale — vezi Arseni și Oprescu, 1967), cingulotomia, metodele farmacoterapice cu tranchilizante și psihotrope cu acțiune electivă, psihoterapia ș.a. Stimulări ale ariilor somestezice corticale produc percepția dureroasă în aproximativ 3% din stimulări, iar leziuni în aceste arii, în special în aria a doua, pot conduce la dureri severe. Ca atare, aria a doua ar fi mai legată de senzația de durere decît aria I. Există discuții și referitoare la localizarea corporală a durerii. Astfel, tipul de durere sub formă de înțepături poate fi localizat de către subiect cu o precizie de 10—20 cm față de zona stimulată, în vreme ce tipurile de durere sub formă de arsură și ,,aching pain'' sînt localizate de către subiecți doar foarte grosolan și inexact, pe distanțe chiar foarte mari față de zonele stimulate, fapt explicabil prin terminarea extrem de difuză, în talamus și în trunchiul cerebral, a fibrelor conductoare. Există și particularități individuale foarte variabile în ce privește reacția la durere. Astfel, indivizii stoici, ca de pildă membrii unor triburi indiene din America de Sud, reacționează la durere mult mai puțin intens decît alte persoane ,,emoționale'' (Guyton, 1972). Pe de altă parte, reacțiile psihice la durere sînt foarte variabile, implicînd, la unele persoane, extreme stări de anxietate și de depresie, uneori chiar grețuri, manifestări vegetative intense și manifestări comportamentale bogate (cu agitație, strigăte etc.).

Cunoașterea acestor date moderne de mediere intranevraxială a durerii oferă și explicația fenomenului de ,,centralizare progresivă a durerii în timp''. Astfel, o durere de origine periferică persistînd vreme îndelungată nu mai poate fi ,,controlată'' și rezolvată la nivel periferic ca în stadiile precoce, ci doar prin intervenție la nivele centrale. De pildă, algiile din nevralgia trigeminală pot fi, la început, rezolvate medicamentos, fizioterapic și prin metode de blocaj al ramurilor periferice; în schimb, în stadii mai avansate, rezolvarea este posibilă doar prin intervenții pe ganglionul lui Gasser, respectiv — mai tardiv — pe căile de conducere din SNC (Arseni și Oprescu, 1967). Rezolvări terapeutice oarecum similare sînt valabile și pentru algiile tardive din zona zoster, pentru durerile din bonturile de amputație, pentru algiile din ,,membrul fantomă'' și pentru unele cauzalgii.

Amintim că progresele realizate în cunoașterea aspectelor clinice (și mai puțin patogenetice) ale *durerilor centrale* (durerea talamică, durerile centrale de origine bulbopontină și durerile centrale de origine medulară, îndeosebi durerea cordonală posterioară) au deschis unele perspective în terapia neurochirurgicală cervicală, leucotomia frontală, metodele de talamotomie stereotaxică, girectomia postcentrală, cordotomiile ș.a. (Arseni și Oprescu, 1967).

În sfîrșit, mai amintim că preciziunile existente actualmente în privința medierii *sensibilității dureroase din structurile cranio-faciale*, precum și cunoașterea unor relații anatomo-funcționale dintre sistemul trigeminal și alte structuri cranio-faciale și sistemul reticulat activator ascendent au creat, de asemenea, noi posibilități terapeutice medicamentoase, fizioterapice și neurochirurgicale ale sindroamelor algice craniene și cranio-faciale.

Durerea viscerală. Durerea referită. Se știe că există importante deosebiri între durerea somatică și cea viscerală, după cum urmează (Arseni și Oprescu, 1967, Guyton, 1972) : a) Stimulii dureroși uzuali nu produc durere dacă sînt aplicați pe un viscer. Stimulii visceroalgici pentru organele cavitare sînt reprezentați de distensia și de contracția rapidă, iar pentru ligamente, articulații și mușchi, de către ischemie. Pentru organele parenchimatoase durerea este generată de distensia capsulară ; b) Senzațiile dureroase viscerale sînt mai difuze și de foarte multe ori sînt resimțite în alte teritorii decît în locul de aplicare a stimulilor ; c) Aferențele care mediază durerea viscerală folosesc inițial căile fibrelor vegetative ; d) Există și un tip particular de durere viscerală, care ia naștere prin stimularea seroaselor parietale (prin fricțiune, compresiune, inflamație etc.). Este durerea parietală, care însă se încadrează în durerea somatică, întrucît inervația seroaselor parietale este apartenentă sistemului nervos somatic ; e) multe dureri pricinuite de suferințe viscerale, îndeosebi tumorale, se datoresc de fapt invadării și/sau iritării plexurilor și a nervilor rahidieni de către procesul visceral ; f) una din caracteristicile principale ale durerii viscerale este ceea ce denumim ,,durere referită'' și care se proiectează pe anumite teritorii superficiale cvasi-distincte, dar la distanță de zonele viscerale stimulate (vezi fig. 112). Un alt caracter al durerii referite constă în faptul că aceasta se însoțește de modificări somatice în zona sa de proiecție (hiperestezie cutanată, contractură musculară) și uneori și de modificări vasomotorii.

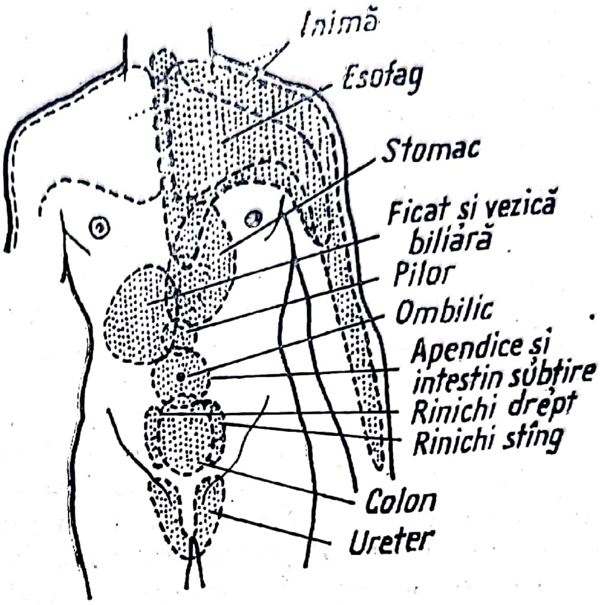


Fig. 112 — Ariile de suprafață (tegumentare) ale durerii referite de la diverse organe viscerale (după Guyton, 1972).

S-a stabilit că durerea viscerală, precum și durerea din structurile somatice profunde și din vase nu este mediată în ultimă instanță de fibre vegetative, ci de același tip de fibre cu conductibilitate lentă (îndeosebi de fibrele amielinice de tip C), care mediază și durerea somatică. Fibrele sensibilității viscerale însoțesc fibrele vegetative, traversează ganglionii vegetativi și trec apoi, prin ramurile comunicante, în sistemul spinal. Ca atare, ele își au protoneuronul senzitiv tot în ganglionul rahidian dorsal și pătrund în măduvă prin fibrele rădăcinilor rahidiene posterioare. S-a bănuit, dar nu s-a demonstrat, existența de aferențe dureroase simpatice. Ca atare, simpatectomiile influențează doar rareori și numai unele tipuri de durere, probabil prin mecanisme nespecifice de ameliorare circulatorie, prin vasodilatație. De asemenea, unele ameliorări ale durerii înregistrate prin intervenții pe sistemul nervos vegetativ se datoresc de fapt secționării unor fibre algoconductoare, care au, în mod pasager, traiecte comune cu fibrele vegetative (Arseni și Oprescu, 1967).

2.2. FARMACOLOGIA PRINCIPALELOR SUBSTANŢE ANALGEZICE

2.2.1. SUBSTANŢELE ANALGEZICE NARCOTICE

Aceste medicamente diminuează sau suprimă perceperea durerii, iar în doze mari produc somn profund de tip narcotic. Ele însă determină şi apariţia unor stări de euforie şi prezintă pericolul dezvoltării fenomenelor de toleranţă şi de dependenţă, cu narcomanie.

2.2.1.1. OPIUL, ALCALOIZII DE OPIU ŞI SUCCEDANEELE MORFINEI

I. Principalele mecanisme de acţiune

Şi astăzi mecanismele prin care opiul şi opiaceele îşi exercită acţiunile sînt încă neclarificate. Se pare că acţionează asupra receptorilor ,,saturabili stereospecifici pentru opioide'' din sistemul nervos (Goodman şi Gilman, 1975) şi asupra unor neurotransmiţători din anumite subsisteme neurale, îndeosebi din sistemele limbice şi din substanţa cenuşie periapeductală, zone care joacă un deosebit rol în analgezia opioidă (Hiller şi colab., 1973; Kuhar şi colab., 1973 —citaţi de Woodbury şi Fingl, 1975). Există, astfel, o serie de dovezi că preparatele opiacee interacţionează cu neurotransmiţătorii, fie direct, fie indirect, descrescînd eliberarea de acetilcolină (ACh) din unii neuroni colinergici periferici şi centrali şi modificînd nivelele cerebrale de ACh (Harris şi Dewey, 1973; Lees şi colab., 1973 — citaţi de Woodbury şi Fingl, 1975). S-a arătat că de fapt opiaceele inhibă eliberarea catecolaminelor din neuronii periferici, dar cresc eliberarea, sinteza şi ,,turnover''-ul catecolaminelor în SNC (Way, 1967; Lees şi colab., 1973; Smith şi Sheldon, 1973 — citaţi de Woodbury şi Fingl, 1975). Opiul, morfina şi unele succedanee morfinice blochează efectele 5-hidroxitriptaminei (5-HT) şi influenţează şi acţiunile norepinefrinei şi ale dopaminei (Woodbury şi Fingl, 1975). Se crede că, pe lîngă influenţarea catecolaminelor, şi interrelaţiile cu serotonina, ar juca un rol important în producerea analgeziei morfinei şi a derivatelor înrudite (Fukui şi Takagi, 1972).

Toate aceste grupe de substanţe produc analgezie, somnolenţă, modificări ale comportamentului şi ale dispoziţiei, precum şi depresie mintală, cu incapacitate de concentrare, dar fără pierdere a conştiinţei, de obicei cu stări de euforie şi indiferenţă faţă de durere. Uneori produc apatie şi letargie. De regulă analgezia este selectivă, fără ca să se modifice şi alte modalităţi senzitivo-senzoriale (tact, vibraţie, vedere, auz etc.). Aceste preparate cresc considerabil pragul pentru perceperea durerii. Stimulii dureroşi nu mai sînt recunoscuţi şi percepuţi ca dureroşi. Alteori, pacienţii raportează că dacă totuşi durerea este prezentă, ea este mai ,,confortabilă''. S-a constatat că se influenţează nu atît senzaţia primară, originală, de durere, ,,pragul'' de durere, cît îndeosebi reacţia la senzaţia de durere, respectiv componenta reactiv-emoţională şi capacităţile de tolerabilitate la inducerea durerii (Beecher, 1959, Wolff şi colab., 1966, 1969; Smith şi colab., 1968 — citaţi de Woodbury şi Fingl, 1975). Cu alte cuvinte, durerea la administrarea acestor preparate nu mai evocă răspunsurile sale uzuale (anxietate, teamă, panică şi ,,suferinţă''). Se pare că acţiunile acestor preparate se exercită îndeosebi la nivel mezencefalodiencefalic şi la nivelul sistemelor asociative talamo-corticale (Reynolds, 1969; Meyer şi colab., 1971; Martin, 1967; Herz şi colab., 1970; Jacquet şi Lajtha, 1973 — citaţi de Woodbury şi Fingl, 1975) şi mai ales la nivelul sistemelor limbice (Monnier şi colab., 1962; Mc Kenzie, 1964, citaţi de Woodbury şi Fingl, 1975). Date ale aceloraşi autori au arătat că preparatele morfinice diminuă activitatea nucleilor talamici intralaminari, influenţînd şi conexiunile talamo-corticale şi cortico-corticale (îndeosebi frontale şi limbice) care realizează algognozia, integrarea „psihologică" a stimulilor dureroşi şi componenta reacţională afectivă la durere. De asemenea, inhibă reacţiile neurovegetative determinate de durere, prin intermediul hipotalamusului şi al rinencefalului. Spre deosebire de analgezicele nenarcotice, care au acţiune preponderentă asupra durerilor somatice, morfina şi preparatele înrudite influenţează şi durerile viscerale. Acţiunea acestora este potenţată de simpaticomimetice şi de unele neuroplegice. Clordiazepoxidul diminuă acţiunea analgezică a morfinei, iar rezerpina o antagonizează (Cuparencu şi colab., 1976). Morfina şi preparatele înrudite acţionează şi asupra centrilor bulbari, afectînd centrii respiratori, ai tusei şi ai vomei, dozele mari provocînd grave intoxicaţii, cu paralizia centrilor respiratori şi vasomotori, cu moartea individului prin asfixie, îndeosebi la sugari şi la copii. Morfina posedă şi acţiuni de stimulare parasimpatică, precum şi acţiune anticolinesterazică. O altă acţiune centrală a morfinei şi a preparatelor înrudite constă în inhibarea eliberării hormonului adrenocorticotrop (ACTH), acţionînd şi ca medicaţie „antistress".

II. Principalele substanţe utilizate

1. *Opiul*, datorită intensului pericol de dezvoltare a toxicomaniei, se utilizează doar în durerile mari, în care nu se obţin rezultate favorabile cu alte analgezice nenarcotice sau narcotice. Se poate administra sub următoarele forme: a) pudră de opiu (0,01—0,03 g pe doză şi 0,06—0,15 g pe zi); b) extract de opiu (0,005—0,03 g pe doză şi 0,05 — 0,1 g pe zi); c) tinctură simplă de opiu (1 g=56 pic.). Se administrează 0,5—1 g pe doză şi 1—2 g pe zi; d) sirop de opiu, care conţine 50 g tinctură de opiu şi 950g sirop simplu. Se administrează în doze de 20—100 g sirop pe zi; e) pudra Dover (Pulvis Doveri) conţine 10 părţi opiu, 10 părţi pulbere de ipeca şi 80 părţi de lactoză. Se administrează 0,05—0,1 g odată şi 0,50 g în 24 ore.

2) *Alcaloizii de opiu*. a) *Morfina se utilizează ca analgezic numai în situaţii în care alte analgezice nu au fost eficace*. Se utilizează, deci, in extremis şi cu grijă (deoarece poate produce toxicomanie), exclusiv ca analgezic şi numai pentru scurtă vreme, îndeosebi în cazuri de neoplasme, traumatisme, arsuri, colici grave, dureri tabetice, algii cordonale şi alte algii intratabile prin alte mijloace. Bineînţeles că există o serie de afecţiuni de alte specialităţi în care-şi are indicaţii precise (ischemii periferice, edem pulmonar acut cardiogen, pneumotorax spontan, infarct miocardic, prenarcoză, şoc compensat, algii postoperatorii). În mod categoric *nu se administrează în o serie de afecţiuni neuropsihice*, ca: stări de deprimare a centrilor respiratori, stări hipoxice, edeme cerebrale, traumatisme craniene, şocuri decompensate, crize epileptice, delirium tremens, alcoolism acut, afecţiuni neuropsihice la copii, la femei gravide şi în perioada de alăptare ş.a.

Se administrează în fiole (20 mg clorhidrat de morfină pe o fiolă de 1 ml), 10—15 mg odată și maximum 60 mg pe zi, subcutanat și i.m. Se poate administra și preparatul de morfină cu atropină tot în fiole (20 mg morfină clorhidrică și 1 mg atropină sulfurică pe fiolă), precum și per os, sub formă de clorhidrat (Sal Thebaicum) în pulbere sau soluție 1—2%.

b) *Codeina* (*metilmorfina*) posedă bune acțiuni analgezice, maxime după o oră, cu durate de 2—4 ore. Codeina potențează acțiunea altor analgezice, cu care se asociază (de pildă în preparatul Codamin, ori în prafuri sau în cașete analgezice, în asociere cu amidopirin, aspirină și eventual papaverină). Nu produce euforie, iar administrarea sa mai îndelungată poate duce la dependență, dar nu s-a descris eufomanie. Codeina se administrează sub formă de sare clorhidrică sau fosforică, dozele maxime fiind de 100 mg pe doză și 300 mg pe 24 de ore. Se poate asocia cu sedative (preparatul Codenal).

3) *Succedaneele morfinei* sînt derivați semisintetici și sintetici, putînd fi astfel clasificate (după Cuparencu și colab., 1976 și Dobrescu, 1970) :

A) *Grupa derivaților fenantrenici* : a) *Dionina* (Codetilina, Etilmorfina) are acțiuni similare cu ale morfinei, dar mult mai slabe. Doza maximă pe doză este de 50 mg, iar pentru 24 de ore, este de 150 mg. Se poate asocia cu codeina în soluții apoase, în prafuri sau în cașete analgezice.

b) *Dihidromorfonul* (preparate sinonime : Hidromorfon, Dilaudid, Dilauden) reprezintă o cetonă dehidrogenată a morfinei, cu acțiune analgezică mai intensă, dar de durată mai scurtă decît a morfinei (doar 2—3 ore), fără prea mari efecte secundare și cu mult mai mic pericol de dependență și eufomanie. Se utilizează ca sare clorhidrică sau sulfurică (în fiole de 2 mg), în doze de 1—4 mg pe zi, per os sau injectabil s.c. (doza maximă 5 mg odată și 15 mg pe zi).

c) *Alte preparate similare* : Hidromorfon — atropină (conține și 0,3 mg atropină) ; Hidromorfon — scopolamină (conține și 0,3 mg scopolamină bromhidrică) ; Hidrocodon (Dihidrocodeinon, Dicodid) ; Oxicodon (Dihidroxicodeinon, Eucodal) ; Oximorfon (Dihidrohidroximorfinon, Numorfan) ; Metildihidromorfinon (Metopon) ; Dihidrocodeină (Paracodin).

B) *Grupa petidinelor* : a) *Petidina* (Preparate similare : Meperidină, Mialgin, Dolantin, Demerol) este înrudită chimic cu morfina și atropina. Produce rapidă analgezie și euforie, dar de durată mai scurtă decît a morfinei (2—3 ore). Deprimă mai puțin respirația și centrii vasomotori. Are efecte narcotice și sedative mai mici, dar potențează acțiunea sedativelor și a hipnoticelor. Petidina se poate utiliza în terapia durerilor de intensitate medie, asociate cu spasme ale musculaturii netede. Dozele mari produc însă uscăciunea gurii, amețeli și fenomene de excitație a SNC (halucinații, convulsii) și fenomene de colaps și comă. Poate dezvolta stări de dependență („dolantinism"). Nu se poate asocia niciodată cu IMAO, datorită unor manifestări de interferență metabolică, cu apariție de stări de colaps, de deprimare respiratorie și de comă. Se administrează per os, i.m. sau s.c. în doze de 25—100 mg (maximum 300 mg pe 24 de ore). Preparatul Mialgin conține 100 mg pe fiola de 2 ml, putîndu-se administra 1—3 fiole pe zi.

b) *Alte preparate din acest grup* : Piminodina (Alvodine) ; Anileridina (Leritina) ; Alidine ; Alfaprodina (Nisentil) ; Betaprodina ; Trimeperidina

(Prodemol); Fenoperidina (Operidina) se utilizează adesea în neuroleptanalgezie.

c) *Fentanilul* (Fentanyl, Leptanal, Sublimaze) este înrudit chimic cu petidina, dar este un analgezic deosebit de puternic, o doză de 0,2 mg avînd acțiuni analgezice echivalente cu 10 mg morfină. Are acțiune extrem de rapidă, dar cu durată maximă de o oră. Deprimă puternic centrii respiratori și produce adesea bradicardie, bronhospasm și transpirație, care sînt antagonizate prin atropină. Preparatul Fentanyl conţine 0,5 mg pe fiolă. Se utilizează în doze de 0,05—0,1 mg i.m. în prenarcoză și în doze de 0,1—0,2 mg pentru analgezie intraoperatorie. Are utilitate în neuroleptanalgezie, asociat cu dehidrobenzperidol. Nu este permis să se asocieze cu barbiturice, cu fenotiazinice, cu opiacee și cu IMAO. Nu se administrează niciodată la cardiaci și la atero- și arteriosclerotici.

C) *Grupa metadonei* (Preparate similare: Metadon, Sintalgon, Mecodin, Polamidon) posedă acțiuni analgezice comparabile cu ale morfinei, dar mai persistente (pînă la 8 ore). Deprimă mai puțin centrii respiratori, iar acțiunile sedative, hipnotice, euforizante și constipante sînt mai reduse decît ale morfinei. Nu se poate asocia cu IMAO. Doze: 2,5 mg odată și 10 mg pe 24 ore (doze maxime pe zi: 30 mg). Preparatul Sintalgon se prezintă sub formă de comprimate de 2,5 mg și fiole de 1 ml (5 mg), cu indicații de administrare doar i.m. și s.c.

D) *Dextromoradina* (Preparate similare: Pirolamidol, Ietrium, Palfium), reprezintă un grup de puternice analgezice (5 mg sînt echivalente cu 10 mg morfină). Are durată scurtă (2—4 ore), dar acțiune rapidă. Produce mioză, deprimarea respirației și eufomanie. Se administrează per os sau i. m. în doze de 3—7,5 mg.

E) *Piritramida* (Preparate similare: Dipidolor, Piridolan) este un analgezic de sinteză cu structură chimică apropiată de metadonă și de petidină. Posedă acțiuni rapide, intense și prelungite (6 ore), nu deprimă centrii respiratori, dar produce toleranță și efecte secundare (uscăciunea gurii, grețuri, amețeli, hipotensiune arterială, tulburări de vedere, stări de neliniște). Produsul Dipidolor conține 15 mg substanță pe fiolă și se administrează 10—15 mg i.m.

F) *Grupa morfinanului* cuprinde produși sintetici de N-metilmorfinan (Preparate similare: Levorfan, Dromoran, Levo-Dromorfan). Posedă acțiuni analgezice mai puternice și mai durabile decît morfina (pînă la 8 ore). Se administrează în doze de 1,5—3 mg per os și 2 mg parenteral (s.c.)

G) *Derivații benzomorfanului* cuprind mai multe grupe de substanțe:

a) *Fenazocina* (Similare: Narphen, Prinadol) are acțiuni analgezice rapide, mai intense și mai de durată ca ale morfinei. Se administrează per os sau i.m. 1—3 mg tot la 4—6 ore. Are intense acțiuni de deprimare respiratorie.

b) *Pentazocina* (Similare: Fortral, Talwin) are acțiune de 3 ori mai redusă decît a morfinei, dar efecte secundare similare cu aceasta. Se administrează îndeosebi în dureri viscerale profunde, în prenarcoză și pregătire preoperatorie, în doze de 50—100 mg per os și 20—30 mg i.m., s.c. și i.v.

2.2.2. SUBSTANȚELE ANALGEZICE NENARCOTICE

Aceste substanțe sînt reprezentate de salicilați și de numeroși agenți cu proprietăți similare analgezice, antipiretice și antiinflamatoare, la care se adaugă și alte droguri (colchicina și allopurinolul), utilizate în tratamentul gutei și al hiperuricemiei (Woodbury și Fingl, 1975). In contrast cu opiaceele, aspirina, salicilații și preparatele înrudite au acțiune moderat antialgică, în mare parte prin efecte periferice antiinflamatoare și fără nici un pericol de creare de dependență. În general, aceste droguri acționează ,,de manieră salicilică'' sau ca ,,agenți nesteroizi antiinflamatori'' (Woodbury și Fingl, 1975).

2.2.2.1. GENERALITĂȚI. CLASIFICARE. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Acest grup de substanțe analgezice nenarcotice cuprinde numeroase substanțe care pot fi clasificate astfel (Woodbury și Fingl, 1975; Cuparencu și colab., 1976) : A) *Derivații acidului salicilic.* B) *Alți agenți antiinflamatori de ,,tipul'' salicilaților* (*,,salicylate-like''*) cu mai multe grupe : 1) *Derivații de pirazolidină* (fenilbutazona și substanțele înrudite). 2) *Derivații de indol* (Indomethacina). 3) *Derivații de acid antranilic* (Acidul mefenamic și preparatele înrudite). 4) *Derivații de acizi arilalkanoici și de acizi fenilpropionici* (Ibuprofenul, Brufenul și alte preparate). 5) *Derivații de anilină, respectiv de paraaminofenol* (Acetanilida, Acetaminofenul, Paracetamolul, Fenacetina etc.). 6) *Derivații pirazolonului* (Antipirina, Fenazona, Amidopirina, Aminopirina ș.a.). 7) *Derivații de chinolină* (Cincofen, Atofan, Acalor ș.a.). 8) *Compuși cu structuri diverse* (Acidul diclorfenacic, acidul metiazinic, glucofuranozida ș.a.). 9) *Combinații analgezice și mixturi* (inclusiv combinații analgezice-sedative). 10) *Medicația antialgică din algiile gutoase* (Colchicina, Allopurinolul).

Proprietăți farmacologice. A) *Acțiunile analgezice* sînt mult mai mici decît ale analgezicelor narcotice, în schimb prezintă avantajele administrărilor cronice, toxicitatea acestor preparate fiind — în general — redusă. Efectele analgezice interesează algiile diverse provenite din structurile tegumentare (în special), dar și mialgiile, cefaleile, artralgiile și mult mai puțin unele dureri viscerale. Mecanismul de acțiune pare să fie atît periferic, cît și asupra SNC (Lim, 1966— citat de Woodbury și Fingl, 1975). Astfel, se pare că punctele principale de atac farmacodinamic sînt reprezentate atît de antagonizarea efectelor substanțelor algoproductoare (acetilcolină, histamină, serotonină, kinine plasmatice și, mai ales, prostaglandine), cît și de efectul antiinflamator. Date mai noi (Ferreira și Vane, 1974; Douglas, 1975, citați de Woodbury și Fingl, 1975) au sugerat că aceste analgezice acționează în special prin inhibiția sintezei prostaglandinelor care apar în țesutul inflamat sau iritat, prevenind astfel sensibilizarea algoreceptorilor la stimulii mecanici sau chimici, ca de pildă la bradichinină, care pare să joace un rol important în medierea impulsului dureros. Aceste substanțe au și efecte directe asupra SNC, la nivel hipotalamo-diencefalic, influențînd astfel percepția durerii (Beaver, 1965, 1966, citat de Woodbury și Fingl, 1975). În doze mari, aceste preparate exercită efecte excitante asupra SNC (mergînd pînă la convulsii, stări confuzive și psihotice), stupoare și comă, precum și tinnitus și scăderea auzului, ca în sindromul Menière (probabil prin creșterea presiunii labirintice — Myers și colab., 1965, citați de Woodbury și Fingl, 1975). Diversele efecte asupra SNC (inclusiv analgezice, antipiretice, vasomotorii și respiratorii) s-ar explica și prin modificări ale balanței acido-bazice și ale „pattern"-ului electrolitic, precum și prin influențarea fosforilării oxidative (Woodbury și Fingl, 1975). Unele efecte favorabile analgezice, îndeosebi în algiile și în cefaleile vasculare se pot explica și prin acțiunea binecunoscută a acestor preparate salicilice asupra plachetelor sanguine, prin efecte de blocare a adezivității trombocitare, prin influența exercitată asupra ADP-ului plachetar (O'Reilly, 1971 ; Davis, 1973 — citați de Woodbury și Fingl, 1975).

B) *Efectele antipiretice* se exercită îndeosebi prin SNC, acționînd asupra nucleilor hipotalamici anteriori, unde se află centrii termolitici, cu efecte comparabile cu ale unui „termostat" (Woodbury și Fingl, 1975). Se știe astăzi că febra este produsă prin acțiunea unor substanțe pirogene endogene asupra hipotalamusului, precum și prin modificări ale balanței de ioni de Na^+ și Ca^{++} asupra neuronilor termoreglatori din hipotalamus, substanțele pirogene (inclusiv cele leucocitare) modificînd, prin intermediul ionilor de calciu, permeabilitatea acestor neuroni la sodiu (Myers și Tytell, 1972, citați de Woodbury și Fingl, 1975). Salicilații intră în competiție și cu pirogenii care acționează asupra receptorilor din centrii termoreglatori hipotalamici (Wit și Wang, 1968 ; Clark și Caldwell, 1972 — citați de Woodbury și Fingl, 1975). Mecanismul principal antipiretic este constituit de inhibiția sintezei prostaglandinelor, știindu-se că, de pildă, prostaglandina E este un puternic pirogen cînd este injectată în hipotalamusul anterior sau în ventriculii cerebrali. Mai mult, diverșii pirogeni generează în creier o substanță de tipul prostaglandinei E, al cărei efect este inhibat de preparatele salicilice (Woodbury și Fingl, 1975).

C) *Efectele antiinflamatoare și antireumatice* se exercită fie direct asupra procesului inflamator, fie prin acțiuni asupra proceselor imunologice din țesutul mezenchimal și conjunctiv. Se pare că acțiunea cea mai importantă și plauzibilă în prezent (Ferreira și Vane, 1974 ; Mc Arthur și colab., 1971 — citați de Woodbury și Fingl, 1975) în contextul mecanismelor antiinflamatoare nesteroidice ale acestor substanțe constă în antagonizarea unor compuși chimici de tipul prostaglandinelor, a unor enzime lizozomice, a unor kinine și a hialuronidazei, în deplasarea peptidelor endogene antiinflamatoare din depozite, precum și în supresia unor procese imunologice, eventual și prin eliberarea de ACTH.

D) *Efectele metabolice* ale substanțelor antiinflamatoare și analgezice nesteroidice salicilice și ale preparatelor înrudite sînt multiple și complexe și nu insistăm aici (vezi Woodbury și Fingl, 1975).

2.2.2.2. PROBLEME DE FARMACOLOGIE CLINICĂ A PRINCIPALELOR SUBSTANȚE ANALGEZICE NENARCOTICE

A) *Derivații acidului salicilic.* 1) *Acidul acetilsalicilic* (*Aspirina*) este preparatul cel mai util, cu efecte analgezice și antipiretice remarcabile, dotat și cu acțiuni antiinflamatoare, antireumatice, fibrinolitice și „antisludge". Se utilizează în comprimate de 500 mg în numeroase dureri somatice ca : cefalee, nevralgii, mialgii, artralgii, algii din dismenoree, precum și în reumatism, în doze de 4—6 g pe zi la adult, iar la copii 0,05 — 0,10 g/kg greutate corporală. În unele algii, este suficient în doze de 0,3—

1,5 g pe zi. Pot fi folosite și sărurile de sodiu, de calciu (Kalmopyrin) sau de aluminiu ale acidului acetilsalicilic. În ultimul timp există pe piața farmaceutică și forme injectabile (Flectadol), precum și comprimate efervescente de acid acetilsalicilic (Efesal), care conțin 330 mg acid salicilic, 160 mg acid tartric, 1462 mg bicarbonat de sodiu și 3300 mg excipient și care oferă o toleranță gastrică superioară.

2) *Salicilatul de sodiu* are o activitate analgezică mai redusă, dar posedă acțiuni antiinflamatoare și antireumatice mai intense, de aceea se folosește cu precădere în tratamentul diverselor forme de reumatism. În schimb, în combinație cu alte analgezice-antipiretice se utilizează și ca analgezic în diverse sindroame dureroase. Se administrează de obicei per os, în forme enterosolubile (drajeuri), 4—6 g pe zi, chiar 12 g pe zi. Poate fi folosit și în injecții i.v. și în pomezi.

3) *Salicilamida* este amida acidului salicilic, avînd proprietăți similare cu cele ale aspirinei și ale salicilatului de sodiu. Are și oarecari efecte sedative și hipotensoare. Deși este recent introdusă în practică, fiind mai puțin activă și rapid inactivată de ficat, se poate folosi cu succes ca analgezic-antipiretic-antiinflamator (în doze de 0,3—1,8 g ca analgezic și 1,5—8 g pe zi ca antireumatic).

4) *Salicilatul de metil* se utilizează pentru proprietățile sale revulsive și analgezice în tratamentul local al durerilor reumatice și al diverselor nevralgii, sub formă de loțiuni, linimente, pomezi, unguente (în concentrații de 3—20%).

B) *Alți agenți analgezici-antiinflamatori de „tipul salicilaților"* („Salicylate-like" — Woodbury și Fingl, 1975).

1) *Derivații de pirazolidină*: a) *Fenilbutazona* (preparate similare: Butazolidin, Butadion, Fehinizon) reprezintă un congener al aspirinei și al aminopirinei, cu puternice proprietăți antiinflamatoare și analgezice, introduse, în 1949, în terapia artritei reumatice, avînd și remarcabile acțiuni antigutoase, prin multiplele sale acțiuni metabolice, vizînd îndeosebi inhibiția biosintezei prostaglandinelor, a decuplării fosforilării oxidative, prin inhibiția biosintezei ATP-dependente a mucopolizaharidelor sulfatate din cartilagii și, probabil, prin stimularea secreției de ACTH (Whitehouse, 1965; Ferreira și Vane, 1974 — citați de Woodbury și Fingl, 1975). Se folosește cu precădere în poliartritele și în algiile reumatice, în spondilartroze, în polidiscopatii, în doze inițiale de 400—600 mg, apoi în doze de întreținere de 200 mg pe zi.

Un preparat extrem de bun este *Fehinizonul*, în drajeuri, care conține 100 mg fenilbutazonă, 95 mg hidroxid de aluminiu și 4 mg cloropiramină (ultimele cu scopul neutralizării hiperacidității gastrice și a reacțiilor alergice care pot fi produse de fenilbutazonă). Fehinizonul se poate administra de 2—4 × 2 drajeuri pe zi ca doză de atac, apoi cura de întreținere este de 2—4 × 1 drajeu pe zi (8—15 zile, chiar mai mult).

b) *Oxifenilbutazona* (preparate similare: Oxifenobutazona, Tanderil) are proprietăți similare, putîndu-se folosi în doze de 250—500—750 mg pe zi.

c) *Cetofenilbutazona* (Ketazon) se administrează i.m. 1—2 fiole pe zi (1 fiolă de 5 ml soluție 20% conține 1 g) sau 2—3 drajeuri pe zi.

d) *Clofezona* (Perclusone) este un produs cu proprietăți antiinflamatoare și analgezice mult mai puternice (de 2—3 ori mai intense decît ale fenilbutazonei și indometacinei). Se administrează sub formă de gelule de 200 mg (2—3 gelule pe zi în timpul sau după mese).

e) *Izopirina* (preparat de izopropil-amino-pirazolidină) are efecte asemănătoare cu ale fenilbutazonei. Se administrează pe cale orală, rectală sau intramusculară, în doze de 0,2—0,4 g de 3 ori pe zi, fie singură, fie asociată cu fenilbutazona (în produsul *Tomanol*).

2) *Derivații de indol* cuprind o serie de preparate cu puternice proprietăți antiinflamatoare, analgezice și antipiretice, introduse pentru prima oară în terapie în 1963 : Indometacina, Indocid, Actol. Proprietățile analgezice puternice ale acestora, verosimil asemănătoare cu ale salicilaților (50 mg Indometacin echivalează cu 600 mg aspirină în terapia analgezică, după Woodbury și Fingl, 1975) nu sînt încă bine cunoscute, dar probabil acționează prin aceleași mecanisme ca și salicilații (Ferreira și Vane, 1974 ; Woodbury și Fingl, 1975). Se administrează în doze de 25—100 mg pe zi (chiar pînă la 200 mg pe zi). Se poate administra și în supozitoare (50 mg pe supozitor).

3) *Derivații de acid antranilic* (Acidul mefenamic — preparatul Ponstel, Acidul flutenamic, Acidul nilfumic—preparatul Nifluril) sînt compuși dotați cu foarte puternice efecte antiinflamatoare și analgezice (de 15 ori mai energice decît ale fenilbutazonei și de 150 de ori mai puternice decît ale aspirinei). Se administrează în doze de 1—2 g pe zi, fracționat (în drajeuri de 250 mg).

4) *Derivații de acizi arilalkanoici și de acizi fenilpropionici* :

a) *Ibuprofenul* (Brufen, Motrin) este un derivat al acidului fenilpropionic și posedă efecte farmacologice similare celor ale acidului acetilsalicilic, pe prim plan stînd efectele analgezice și antipiretice. Se administrează în drajeuri de 200 mg, în doze de 600—1200 mg pe zi.

b) *Naproxen* (Naprosyn) este similar, dar cu acțiuni ceva mai puternice.

5) *Derivații de anilină, respectiv de para-aminofenol*

a) *Acetanilida* (*Antifebrina*) este un puternic analgezic-antipiretic, dar, datorită proprietăților toxice, tot mai puțin folosit în practica medicală.

b) *Acetofenitidina* (*Fenacetina*) este un excelent analgezic, folosit de obicei în asociație cu alte analgezice, dar, din păcate, are unele efecte secundare (produce anemii, stări alergice, erupții cutanate, chiar convulsii și „dependență”). Se utilizează în prize de 300 mg de 2—4 ori pe zi.

c) *Acetaminofenul* (*Paracetamol*), produs de N-Acetil-para-amino-fenol este un excelent analgezic, cu reduse (sau nule) efecte toxice, se utilizează pe scară tot mai largă, fiind preferabil fenacetinei, în special la copii. Se administrează tot în doze de 300 mg de 2—4 ori pe zi, iar la copii, 60—240 mg (în funcție de vîrstă). Are efecte excelente în diverse tipuri de algii, în cefalee, în suferințe algice musculare și ale nervilor periferici etc. Posedă puternice efecte de blocare a sintezei prostaglandinelor periferice și din creier, precum și acțiuni de competiție cu substanțe pirogene endogene și cu substanțele algogene atît la nivel periferic, cît și central (Ferreira și Vane, 1974 ; Woodbury și Fingl, 1975). În plus, posedă și acțiuni sedative și relaxante (Woodbury și Fingl, 1975).

6) *Derivații de pirazolon* s-au introdus ca antipiretice încă în secolul trecut, apoi s-au utilizat și se utilizează și astăzi, pe scară largă, ca buni agenți analgezici și antiinflamatori. Este curios faptul că în S.U.A. au dispărut de pe scena terapeutică, fiind înlocuiți de către congenerii de fenilbutazonă (Woodbury și Fingl, 1975).

Ca proprietăți farmacologice, aceste preparate sînt foarte înrudite cu derivații de fenilpirazolonă și de salicilați (Greenberg, 1950 ; Randall, 1963 ; Beaver, 1965, 1966, citați de Woodbury și Fingl, 1975), iar aminopirina (amidopirina) este chiar superioară, întrucît nu posedă efectele secundare gastrice și metabolice ale salicilaților (Woodbury și Fingl, 1975). Singurul dezavantaj este producerea agranulocitozei, dar în procente foarte variabile de la un grup populațional la altul și de la un autor la altul (între 0,01 și 0,86% după Huguely, 1964, citat de Woodbury și Fingl, 1975).

a) *Fenazona* (*Antipirina*) se utilizează îndeosebi în combinație cu alte analgezice-antipiretice, în doze de **3—6** g pe zi, în mai multe prize.

b) *Salicilatul de fenazonă* (*Antipirina salicilică*).

c) *Aminofenazona* (*Amidopirina, Aminopirina, Piramidon*) are proprietăți superioare față de fenazonă. Pe lîngă acțiunile foarte bune analgezice și antipiretice, posedă și efecte spasmolitice. În doze mari, produce fenomene de excitare a SNC, chiar convulsii (Atenție în terapia nevroticilor și a epilepticilor !). Deși aminofenazona (Piramidonul) este superioară salicilaților ca eficiență terapeutică, utilizarea sa este mult restrînsă de pericolul agranulocitozei (care însă este rară, după cum am amintit mai sus). Se administrează în doze de **2—3** g pe zi, în mai multe prize (0,3—0,6 g pe doză).

d) *Salipirina* este un salicilat de fenazonă, cu acțiune analgezică-antipiretică asemănătoare fenazonei și cu acțiune antiinflamatoare de tipul salicilatului. Este utilizată în diverse nevralgii și mialgii, per os, 0,5 g pe doză, de 2—6 ori pe zi.

e) *Algocalmin* (Sinonime : Analgin, Novalgin) este un derivat mai complex de pirazolonă, cu acțiune analgezică de două ori mai puternică decît a aminofenazonei, avînd drept avantaj și o toxicitate mai mică. Are și intense acțiuni spasmolitice. Ca atare, reprezintă un analgezic deosebit de bun. Se administrează oral și parenteral în doze de 0,5—1 g odată, de 2—3 ori pe zi.

7) *Derivații de Chinolină* : a) *Cincofenul* (Atofan) posedă proprietăți similare cu cele ale salicilaților. Se utilizează rar, datorită acțiunilor toxice.

b) *Acalor* (Antigermin) este o combinație a oxichinolinei sulfonate cu aminofenazona. Se utilizează atît ca antipiretic, cît și ca analgezic.

C) *Compuși cu diverse alte structuri.* a) *Acidul diclofenacic* (*Voltarène*) este un antiinflamator și analgezic nesteroidic destul de bun, utilizat de unii în poliartrita cronică evolutivă, în spondilartroză, în reumatisme, în algii inflamatorii, în edeme posttraumatice și în polineuromiozite. Se administrează în drajeuri de 25 mg (3—4—6 pe zi).

b) *Acidul metiazinic* (*Soripal*) este, de fapt, un preparat de fenotiazină dotat cu proprietăți puternice antiinflamatoare, analgezice și antipiretice. Se administrează în artroze, în poliartrita cronică evolutivă, în spondilite, în algiile din periartrite, din tendinite, tenosinovite, epicondilite și boli de colagen, în algii musculare (inclusiv în miozite). Se prescrie în capsule de 250 mg (2—4 capsule pe zi). Are puține efecte secundare trecătoare (greață, gastralgii, diaree, disurie, polakiurie, erupții cutanate).

c) *Glucofuranozida* (*Sinonim : Glyvenol*) acționează ca antagonist față de mediatorii chimici ai proceselor inflamatoare și algoproductoare, precum și prin potențarea efectelor substanțelor vasoconstrictoare (catecolamine în special), acțiuni care-i conferă bune calități analgezice în edemele statice, în flebite, în sindromul varicos și în miozite. Se administrează în capsule de 400 mg (2—3 capsule pe zi).

d) *Derivații de homopirimidazol* sînt preparate noi, cu proprietăți puternic analgezice, în schimb cu slabe acțiuni antipiretice. Spectrul farmacologic al acestor compuşi este intermediar între cel al analgezicelor narcotice (produc şi somn şi potenţează acţiunea narcoticelor) şi al analgezicelor antipiretice (Cuparencu şi colab., 1976). Un astfel de produs nou este preparatul Probon (MZ 144).

e) *Tilidina clorhidrică* (*produsul Valoron*) este un derivat de fenil-amino-ciclohexan, cu puternice efecte analgezice. Nu posedă efectele secundare ale morfinei şi nu determină toleranţă sau toxicomanie. Se poate administra per os sau parenteral (s.c. şi i.m.) în doze de 50—100 mg (chiar pînă la 400 mg pe zi), în caz de dureri puternice.

9) *Combinaţii analgezice şi mixturi.* Aspirina, acetaminofenul (Paracetamol) şi fenacetina pot fi adesea administrate în combinaţie, incluzînd uneori şi cofeina, precum şi diverse sedative. Toate analgezicele-antipiretice, singure sau în diverse combinaţii, sînt bine tolerate dacă se respectă dozajul recomandat (Woodbury şi Fingl, 1975).

În cefalei, aspirina în asociere cu cofeina se ştie că este deosebit de eficace (în proporţie de 10/1, respectiv 650 mg aspirină şi 65 mg Cofeină — după Moertel şi colab., 1974). Tot Moertel şi colab. (1974) au relevat eficacitatea unor combinaţii analgezice-sedative, în următoarele proporţii: Aspirină 650 mg, pentobarbital 32 mg şi promazină 25 mg. Aceste sedative asociate cresc efectele analgezice ale aspirinei. De asemenea, asocierea unui analgezic opiaceu „benign" (Codeina) cu un analgezic de tipul aspirinei, în aceeaşi proporţie de 10/1 (650 mg aspirină şi 65 mg codeină) poate avea un efect „valid" în medicaţia analgezică (Moertel şi colab., 1974).

2.3. TERAPIA DIVERSELOR ENTITĂŢI NOZOLOGICE ALGICE NEUROLOGICE

2.3.1. NEVRALGIA TRIGEMINALĂ

2.3.1.1. NEVRALGIA TRIGEMINALĂ „ESENŢIALĂ", PRIMITIVĂ SAU PRIMARĂ

A) *Tratamentul medicamentos* cuprinde următoarele:

1) *Utilizarea analgezicelor.* Se preferă administrarea de analgezice nenarcotice, cu precădere din grupa salicilaţilor, a preparatelor de fenilbutazonă, de amidopirin, de brufen, de indometacin şi a altor analgezice relatate în subcap. 2.2., precum şi a combinaţiilor acestora (vezi subcap. 2.2).

2) *Vitamina* B_1 se foloseşte în doze mari (100—300 mg pe zi), de obicei i.m. sau i.v., sau în preparatul Electovit (3—6 drajeuri pe zi).

3) *Vitamina* B_{12} are efecte favorabile, de asemenea în doze mari, ajungînd pînă la 1 000 γ pe zi (după Alexander şi Davis, 1953, citaţi de Arseni şi Oprescu, 1967).

4) *Acidul nicotinic* este recomandat de unii autori (Wolff, 1963, citat de Botez şi Şerbănescu, 1965), care se bazează pe efectele favorabile ale acidului nicotinic asupra ameliorării tulburărilor vasomotorii din nevralgia trigeminală.

Şi alte *vasodilatatoare* de tipul nitritului de amil în inhalaţii (Karl şi colab., 1945, citaţi de Arseni şi Oprescu, 1967), histamina şi altele au fost relatate ca avînd eficienţă, prin ameliorarea condiţiilor circulatorii.

5) *Neurolepticele* (de tipul clorpromazinei) pot fi administrate fie peroral (preparatul Clordelazin), fie în injecții i.m. Se mai poate utiliza și Levomepromazina și Nozinan-ul.

6) *Tricloretilena* (*Trilen*) a fost introdusă în terapia nevralgiei trigeminale în perioada 1928—1935 de Stricker și colab. și reluată apoi de Howert (1943, citat de Mircea și Roman, 1967). Se folosește (Arseni și Oprescu, 1967) sub formă de inhalații (20—25 de picături de 4—6 ori pe zi) timp de 4—6 săptămîni și, în continuare, sub formă de terapie de întreținere, încă 2—3 luni (trei zile pe săptămînă). Mircea și Roman (1965) au utilizat Trilen-ul sub formă de anestezii generale superficiale, de scurtă durată, timp de 15—30 minute, de 6—10 ori zilnic, sub controlul medicului anestezist, obținînd vindecări clinice, respectiv substanțiale ameliorări la 75% din cazuri, pentru durate de 2 luni pînă la 2 ani.

7) *Hidantoinele* au fost folosite și se mai utilizează și astăzi în terapia nevralgiei trigeminale, în virtutea analogiei paroxismelor algice cu crizele epileptice (Schaltenbrand, 1957; Arseni și Oprescu, 1967; Bonduelle și Lormeau, 1966; Botez și Șerbănescu, 1965; Popoviciu și colab., 1976). S-a dovedit că preparatele de fenitoin, prin acțiunea de stabilizare asupra membranelor neuronale (atît centrale, cît și la nivelul nervilor periferici) exercită efecte de diminuare a durerii în diverse nevralgii (Jannone și colab., 1958, citați de Woodbury și Fingl, 1975). Se administrează preparatul Fenitoin (300—500 mg pe zi) sau Dilantin (1—2 g pe zi).

8) *Tegretolul* (preparat de carbamazepină; produs similar: Stazepine) a fost introdus în terapia nevralgiei trigeminale pe baza acelorași considerente de similitudine a paroxismelor algice trigeminale cu crizele epileptice (îndeosebi temporale), de către Blom (1962) și apoi a fost utilizat cu bune rezultate de numeroși autori (Arseni și Oprescu, 1967; Sîrbu și colab., 1971; Crill, 1973, citat de Woodbury și Fingl, 1975; Bonduelle și Lormeau, 1966, Predescu, 1968; Soulairac și Charpentier, 1964; Woodbury și Fingl, 1975 și alții). Se relatează astfel că preparatele de carbamazepină sînt bine tolerate, nu au efecte secundare deosebite, că sînt eficiente în nevralgiile trigeminale esențiale, în cele din scleroza în plăci, cît și în cele asociate cu alte nevralgii (glosofaringiană de pildă). Dozele se adaptează în mod individual, între 200—400 mg pe zi, pînă la 800 și chiar 1 000 mg pe zi (Arseni și Oprescu, 1967; Woodbury și Fingl, 1975). În multe cazuri, această medicație are eficiența aproape imediată, suprimarea durerilor survenind în primele zile de tratament. Totuși, din păcate, efectele preparatelor de carbamazepină sînt numai simptomatice, întreruperea acestora fiind urmată de reapariția durerilor (Arseni și Oprescu, 1967), deși Sîrbu și colab. (1971) relatează efecte de lungă durată, chiar după suprimarea terapiei. Carbamazepinele acționează la nivel central (vezi subcap. ,,Tratamentul epilepsiei''). Dealtfel, cercetări experimentale ale lui Soulairac și Charpentier (1946) prin excitații electrice dureroase pe ramura oftalmică a trigemenului, au concluzionat că Tegretolul își exercită acțiunea la nivel cortical (îndeosebi) și subcortical, adică în zonele în care se stabilesc reacțiile cele mai integrante și mai complexe ale stimulărilor electrice dureroase.

Volmet și colab. (1964, citați de Sîrbu și colab., 1971) au obținut rezultate satisfăcătoare după tratamentul cu Tegretol și în nevralgii trigeminale zosteriene și simptomatice, precum și în algii cervico-brahiale și la un caz cu ,,membru fantomă''.

9) *Iodurile* (în special *iodura de potasiu*) au fost recomandate de unii autori (Heyk, 1964, citat de Botez și Șerbănescu, 1965).

10) *Preparatele de imipramină* (*Antideprin*) au fost utilizate în nevralgia trigeminală de către Lăzărescu și colab. (1970), pornindu-se de la ideea similitudinii de structură chimică dintre Antideprin și Tegretol, care, în fond, are o structură chimică asemănătoare cu imipraminele. Lăzărescu și colab. (1970) au obținut rezultate favorabile la 34 de bolnavi cu nevralgii trigeminale esențiale, cu Antideprin în doze mari (între 3 și 14 comprimate pe zi, adică pînă la 350 mg în 24 de ore).

11) *Tratamentul cu Clonazepam* a fost recent propus, în virtutea rațiunilor de mai sus, de Smirne și Scarlato (1977), care au obținut bune rezultate în nevralgiile trigeminale, dar mai ales în sindroamele Sluder (la 64% din cazuri), cu clonazepam în doze de 1,5—3 mg pe zi (inițial), crescîndu-se apoi dozele pînă la maximum 6 mg pe zi. La unele cazuri, autorii citați mai sus au practicat o terapie asociată (Clonazepam 1,5—3 mg și Carbamazepină 1 600 mg pe zi). La alte cazuri, acești autori au arătat că este eficace o terapie alternativă de 2—4 luni cu Clonazepam și Carbamazepină.

Experiența lui Arseni și Oprescu (1967) arată însă că, în general, nu ne putem aștepta la rezultate stabile în timp, sau eficiente, în nevralgiile trigeminale esențiale în urma instituirii tratamentului medicamentos. Ar fi de asemenea posibil ca efectele terapiilor medicamentoase să nu fie decît aparente, respectiv ,,coincidente cu o remisiune spontană a durerilor'' (Arseni și Oprescu, 1967).

B) *Metode fizioterapice*: 1) *Ionizări* cu novocaină, cu xilină sau cu aconitină pe teritoriile dureroase și pe zonele de emergență a trunchiurilor nervoase interesate. 2) *Radiații ultrascurte.* 3) *Aplicații de curenți diadinamici.* 4) *Ultrasonoterapie și ultrasonoforeză* (cu aplicare de pomezi cu analgezice și hidrocortizon). 5) *Radioterapie profundă*, cu iradierea ganglionului Gasser.

C) *Metode de blocaj chimic.* 1) *Blocajul chimic anestezic al ramurilor trigeminale* se poate efectua cu soluții de procaină și mai ales cu un amestec de 0,5—1 ml alcool pur și 1,5—4 ml procaină soluție 1%. Aceste blocaje ale ramurilor periferice se fac atunci cînd durerile sînt recente, puternice și localizate pe teritoriul unei singure ramuri trigeminale și îndeosebi cînd există o evidentă ,,trigger zone''. În cazul infiltrației simple cu procaină, suprimarea durerii se produce doar atîta vreme cît durează efectul anestezic. În schimb, durata anesteziei prin alcoolizare se poate extinde pentru o perioadă de cîteva luni, care echivalează cu timpul necesar regenerării nervului după neuroliza realizată.

Astfel, blocajul anestezic se poate efectua la gaura supraorbitară pentru prima ramură a nervului trigemen, la gaura suborbitară sau la gaura rotundă pentru ramura a II-a și la nivelul găurii mentoniere, a spinei Spix sau la nivelul găurii ovale pentru ramura a III-a a nervului.

În cazurile în care infiltrațiile periferice, combinate cu tratament medicamentos nu sînt eficace, se va recurge la alcoolizarea ganglionului Gasser sau la procedee chirurgicale majore.

2) *Blocajul chimic al ganglionului Gasser* are drept scop întreruperea durerii prin neuroliza realizată în celulele ganglionare și în fibrele intraganglionare.

După Arseni și Oprescu (1967), blocajul chimic al ganglionului Gasser este indicat numai în cazurile de algii care nu au depășit intervalul de maximum 6 luni de la debut. Pe lîngă contraindicațiile blocajului chimic gasserian cu alcool și procaină (vezi Arseni și Oprescu, 1967), trebuie să se țină seama și de faptul că adesea suprimarea durerii este numai temporară (ea putînd reapărea după cîteva luni sau ani, chiar dacă se păstrează o hipo- sau anestezie a hemifeței), că anestezia corneeană și conjunctivală poate favoriza apariția cheratitei neuroparalitice (complicație gravă, care apare în medie la 15% din cazuri) și de faptul persistenței unei senzații reziduale dureroase neplăcute în hemifața anesteziată (datorită mediației impresiunilor dureroase prin alți conducători nervoși învecinați, ca de pildă prin primele rădăcini cervicale).

Alcoolizarea ganglionului Gasser se practică exclusiv în serviciile de neurochirurgie, întrucît presupune o deosebită tehnicitate, în măsură să evite unele accidente serioase, ca leziuni ale arterei carotide interne sau difuziunea alcoolului în spațiile subarahnoidiene, cu determinarea unor sindroame meningiene, a unor paralizii de nervi cranieni (îndeosebi de facial și de oculomotori) cu durate de luni de zile. Recidivele dureroase după foarte eficiente alcoolizări gasseriene sînt apreciate la 30—35% din cazuri (Arseni și Oprescu, 1967),

Ganglionul Gasser poate fi abordat prin gaura ovală, pe cale laterală, sau prin spațiul intercordilo-zigomatic.

Tehnica blocajului chimic al ganglionului Gasser a fost în ultima vreme ameliorată prin posibilitățile de obținere a unor gangliolize selective (pentru una sau două ramuri trigeminale), precum și prin obținerea de alcoolizări radiculare selective retrogasseriene, care astfel pot evita unele complicații, îndeosebi trofice, ale gangliolizei totale (Dogliotti, 1949; Arseni și Oprescu, 1967).

Blocajul chimic al ganglionului Gasser se poate obține și prin utilizarea fenolului în soluții de glicerină ~~în~~ proporții de 1/20 (Jefferson, 1960, citat de Arseni și Oprescu, 1967).

3) *Blocajul termic (prin termoliză) al ganglionului Gasser* se practică pe scară largă în unele servicii neurochirurgicale (Jaeger, 1955), utilizîndu-se injectarea de apă fierbinte de 80°.

D) *Tratamentul neurochirurgical.* 1) *Indicații.* După Arseni și Oprescu (1967), tratamentul neurochirurgical este în mod absolut indicat în următoarele situații: a) în toate cazurile de nevralgie trigeminală cu evoluție de peste 6 luni; b) în toate cazurile cu algii puternice, frecvente și rebele la metodele de tratament conservator (chiar sub 6 luni); c) cînd nu există o contraindicație formală de intervenție.

2) *Metode neurochirurgicale*: a) neurotomia (rizotomia) retrogasseriană; b) rizotomia juxtapontină; c) tractotomia trigeminală bulbară; d) tractotomia trigeminală pontină și mezencefalică; e) decompresiunea gasseriană și retrogasseriană; f) procedee moderne stereotaxice la nivel mezencefalic (pe tracturile spino- și quintotalamice) și mai ales la nivel talamic, prin talamotomii stereotaxice pe nucleii ventromedial, centro-median, intralaminari și parafascicular (Arseni și Oprescu, 1967; Tsubokawa și Moriyasu, 1975).

2.3.1.2. NEVRALGIILE TRIGEMINALE SIMPTOMATICE (SECUNDARE)

A) *Tratamentul simptomatic* cuprinde aceleași metode medicamentoase, fizioterapice și chirurgicale care se adresează și nevralgiei trigeminale esențiale (vezi mai sus).

B) *Tratamentul cauzal* este deosebit de important și vizează leziunile ramurilor terminale ale nervului (afecțiuni dentare, tumori, osteoame etc.), afecțiunilor care lezează trigemenul în fosa cerebrală mijlocie (procese tumorale — meningioame, procese neoformative nazo-faringiene ; meningite bazale luetice sau de alte naturi ; osteite ale vîrfului stîncii ; arahnoidite ; traumatisme ; anevrisme ale arterei carotide interne etc.), afecțiunilor din fosa posterioară provocatoare de nevralgii trigeminale simptomatice (angioame și anevrisme de arteră bazilară sau de arteră vertebrală, tromboza arterei cerebeloase postero-inferioare, scleroza în plăci, arahnoidita, tumori de unghi ponto-cerebelos ș.a.), diverselor boli generale care produc astfel de nevralgii (diabet, reumatism, malarie, intoxicații cu plumb, cu digitală etc., boli metabolice ș.a.).

2.3.2. NEVRALGIA GLOSOFARINGIANĂ

2.3.2.1. NEVRALGIA GLOSOFARINGIANĂ ESENȚIALĂ

A) *Tratamentul medicamentos* constă în aceleași proceduri utilizate și în nevralgia trigeminală, la care se adaugă badijonarea cu cocaină soluție 4% a bazei limbii, a regiunii amigdaliene și a peretelui posterior al faringelui. Se mai pot utiliza și pulverizarea cu cocaină soluție 10% a aceleiași regiuni, precum și infiltrații cu procaină în zonele declanșatoare ale durerii.

B) *Tratamentul fizioterapic* dă rezultate discutabile și este greu de aplicat (radiații ultrascurte, curenți diadinamici, ionizări cu xilină sau aconitină, radioterapie).

C) *Tratamentul chirurgical* este, în experiența unor autori (Arseni și Oprescu, 1967), singura modalitate terapeutică eficace a majorității nevralgiilor glosofaringiene, întrucît terapia medicamentoasă este de obicei ineficace, iar alcoolizarea nervului la nivelul găurii rupte posterioare este riscantă prin pericolul difuziunii substanței la structurile vecine, respectiv îndeosebi la nervii vag și spinal.

Se recomandă *neurotomia glosofaringiană pe cale endocraniană* atît în nevralgiile esențiale, cît și în cele secundare. Arseni (1967) a publicat rezultate excelente prin neurotomii endocraniene, fără complicații, stabile și complete în majoritatea cazurilor, la un infim procent de cazuri existînd o pareză tranzitorie de văl palatin.

2.3.2.2. NEVRALGIA GLOSOFARINGIANĂ SECUNDARĂ (SIMPTOMATICĂ)

Implică, pe lîngă *neurotomia endocraniană* și *terapia cauzală* (ablarea tumorilor de unghi ponto-cerebelos, ale amigdalelor, laringelui sau faringelui, terapia unor procese inflamatorii faringo-laringiene, rezolvarea unor anevrisme ale arterei carotide comune sau ale arterei maxilare interne, terapia arahnoiditelor etc.

2.3.3. NEVRALGIA DE GANGLION SFENOPALATIN (NEVRALGIA SLUDER-RAMADIER SAU NEVRALGIA JUMĂTĂȚII INFERIOARE A FEȚEI — „LOWER HALF HEADACHE"

Suferința ganglionului sfenopalatin, răspîntie a inervației vegetative simpatico-parasimpatice neurovasculare și somatice a feței, determină o simptomatologie particulară, care a permis separarea acestei nevralgii de nevralgia trigeminală și conturarea unei terapii diferențiate (Pech și Garcin, 1966 ; Riser, 1952 ; Drașoveanu, Popoviciu și Gündisch, 1977 ; Ryan și Facer, 1977). Se știe că această nevralgie se caracterizează prin crize dureroase care interesează rădăcina nasului și jumătatea inferioară a hemifeței și hemicraniului (de unde denumirea improprie de „lower half headache"), dar cu iradieri spre orbită, spre și în globii oculari, spre ureche și înapoia canalului auditiv și în regiunea mastoidiană (însoțită de „ureche înfundată", paracuzii și amețeli), de multe ori și în jos, spre regiunea gîtului și a cefei și chiar spre umăr și în membrul superior respectiv. Aproape totdeauna se asociază și importante fenomene secretorii, sub formă de rinoree cu crize de strănut și obstrucție nazală, lăcrimare și congestia conjunctivelor, datorită bogatei inervații vegetative. Se știe că la ganglionul sfenopalatin ajung fibre parasimpatice preganglionare cu origine bulbopontină, provenind din nucleul lacrimal, care străbat ganglionul geniculat, trec prin marele nerv pietros superficial, apoi prin nervul vidian și ajung apoi la ganglionul sfenopalatin. La acest ganglion ajung și fibre simpatice provenite din plexul pericarotidian (Iagnov și Repciuc, citați de Drașoveanu și colab., 1977 ; Pech și Garcin, 1966). Emergența acestor fibre simpatice are loc în momentul în care artera iese din canalul carotidian. O parte din fibrele postganglionare străbat nervul maxilar superior și nervul zigomatic (de unde cantonarea durerii cu precădere în teritoriul ramurii a II-a a trigemenului), pentru a ajunge la glanda lacrimală, iar o altă parte străbate nervii nazali posteriori și nervii palatini, pentru a inerva glandele mucoasei nazale, bucale și faringiene. Această multitudine de fibre vegetative explică un context clinic bogat, polimorf, cu intense manifestări vegetative, care orientează diagnosticul.

A) *Tratamentul medicamentos* este identic cu cel al nevralgiei trigeminale, la care se adaugă preparate de acid nicotinic și de ergotamină (Hydergine, Redergine, DH-Ergotoxin) pentru componenta vegetativă.

B) *Blocajul chimic al ganglionului sfenopalatin* constituie terapia de elecție, după majoritatea autorilor. Există mai multe posibilități : 1) *Cocainizarea* filetelor ganglionare la nivelul meatului nazal mijlociu al fosei nazale ipsilaterale nevralgiei, la intervale de 2—3 zile, timp de 2 săptămîni, poate să aducă efecte spectaculare (Riser, 1952 ; Pech și Garcin, 1966 ; Drașoveanu și colab., 1977). Efectul terapeutic favorabil al anesteziei constituie și un criteriu de afirmare a diagnosticului (Riser, 1952 ; Drașoveanu și colab., 1977). Există totuși o inadvertență între faptul că după unii autori, deși manifestările secretorii ale acestui sindrom ar fi de natură simpatică, ele dispar totuși la aplicarea cocainei, o substanță simpaticomimetică, fapt care rămîne încă neexplicat (Drașoveanu și colab., 1977). Se poate utiliza, pe lîngă badijonare, și pulverizare cu spray cocainic soluție 5% (Ryan și Facer, 1977).

2) *Blocajul alcoolic al ganglionului* rămîne tratamentul de elecție în cazul în care cocainizarea este ineficientă sau are eficiență tranzitorie. Acest blocaj cu alcool se face prin injectarea de 0,4—0,6 ml de alcool în canalul pte-

rigopalatin. Apariția de dureri sau parestezii în teritoriul nervului maxilar (care este adiacent ganglionului), la introducerea acului, este un criteriu de bună poziționare a manevrei (Arseni și Oprescu, 1967).

C) *Cauterizarea ganglionului sfenopalatin* cu soluție de nitrat de argint a fost propusă de Lillie Childrey, încă în 1933 și reluată de Ryan și Facer (1977), ca o metodă superioară cocainizării.

2.3.4. NEVRALGIA VIDIANĂ (A NERVULUI MARE PIETROS SUPERFICIAL SAU NEVRALGIA VAIL)

Beneficiază de un tratament asemănător cu cel al nevralgiei Sluder și, în ultimă instanță, de secționarea marelui nerv pietros superficial.

2.3.5. NEVRALGIA NAZO-CILIARĂ (sinonime: nevralgia migrenoasă a lui Harris, nevralgia supraorbitară, nevralgia ciliară, sindromul lui Charlin)

Beneficiază de blocaje cu procaină și alcool ale nervului suborbitar, uneori de badijonări cu cocaină în fosa nazală și, după Harris (1936, citat de Botez și Șerbănescu, 1965), de infiltrații cu alcool în ganglionul Gasser.

2.3.6. SIMPATALGIILE FEȚEI (sinonime: algiile cefalice simpaticogenetice)

După o corectă diferențiere față de nevralgiile trigeminale tipice, clasice, se pretează la o terapie mai diferențiată (Botez și Șerbănescu, 1965) ; pe lîngă *tratamentul simptomatic, analgezic,* bine selecționat, se utilizează în asociere și *preparate folosite în cefaleile vasculare de tip migrenos* (Tartrat de ergotamină, Migristène, Antimigrin, Hydergine, DH-Ergotoxin, eventual Cofedol), acid nicotinic, precum și *tranchilizante* (Meprobamat, Napoton, Diazepam, Tioridazin) și cel mai adesea, *gangliopleg ice* (Clordelazin sau alte preparate de Clorpromazină).

Avînd în vedere componenta vegetativă, unii au utilizat și *infiltrațiile cu procaină sau xilină* (chiar cu alcool), pe ganglionul sfenopalatin și chiar pe ganglionul Gasser, care însă — după părerea noastră — nu-și au indicația. În schimb, în unele cazuri sînt utile — pentru suprimarea manifestărilor vaso-motorii — infiltrațiile cu procaină sau xilină 1% pe arterele facială și temporală superficială. În aceste fenomene de simpatalgii ale feței, *psihoterapia* este deosebit de utilă ca terapie adjuvantă, în cazul depistării factorilor psihogeni declanșatori.

2.3.7. NEVRALGIA OCCIPITALĂ (NEVRALGIA ARNOLD)

A) *Tratamentul medicamentos* va consta din : 1) *analgezice*, preferîndu-se preparatele de pirazolon, derivații de indol, de Ibuprofen, de paraaminofenol și de pirazolidină. 2) *Vitamina* B_1. 3) *Infiltrații anestezice* cu novocaină sau xilină (eventual asociată și cu hidrocortizon acetat) la punctele de emergență ale nervului Arnold, sau la nivelul rădăcinii C_2.

B) *Fizioterapia* constă din : 1) Aplicații de radiații ultrascurte. 2) Ionizări cu novocaină sau xilină pe teritoriul nervului și la nivelul emergenței rădăcinii C_2. 3) Curenți diadinamici pe coloană (în caz de origine cervicartrozică a nevralgiei) și pe teritoriul nervului occipital. 4) Aplicații de ultrasunete, sau ultrasonoforeză cu acetat de hidrocortizon. Pentru ultrasonoforeză se poate utiliza următoarea formulă de unguent : Acetat de hidrocortizon 2 g ; Alfachemotripsină 2 amp. ; Alcool cetilic 15 g ; Propilenglicol 20 g, cetylsulfat 2,5 g, parafină lichidă 10 g, apă distilată 100 g. 5) Pentru nevralgiile Arnold prin spondilartroză și prin polidiscopatii se pot utiliza și elongațiile subacvatice ale coloanei cervicale și împachetările cu parafină.

C) *Rezecția* nervului occipital se practică rareori și doar în cazurile în care mijloacele medicamentoase și fizioterapice nu dau rezultate.

2.3.8. NEVRALGIA DE GANGLION GENICULAT

Se caracterizează prin algii lancinante, profunde, în regiunea auriculară, pe peretele anterior al conductului auditiv, la nivelul tragusului și (uneori) cu extensie pe zona adiacentă a feței ; beneficiază de următoarele mijloace terapeutice :

A) *Tratament etiologic* : tratarea procesului inflamator (inclusiv eventual zosterian) sau de altă natură al ganglionului geniculat.

B) *Tratament medicamentos* : 1) *Terapia analgezică și vitaminică*, relatată la nevralgia trigeminală. 2) *Cocainizarea* zonei declanșatoare a durerilor din conductul auditiv extern.

C) *Tratament chirurgical* : secționarea endocraniană a nervului intermediar al lui Wrisberg în unghiul ponto-cerebelos (Arseni și Oprescu, 1967).

2.3.9. CERVICOBRAHIALGIILE

Necesită terapii diferențiate, în funcție de *factorii etiopatogenetici* responsabili, care sînt foarte numeroși și care, cei mai importanți, pot fi grupați astfel :

a) *suferințe vertebrale* : traumatisme directe și indirecte, discopatii cervicale ; spondilite, îndeosebi morbul lui Pott cervical ; tumori vertebrale, intrarahidiene și extrarahidiene ; fracturi și dislocații vertebrale ; hernii de disc cervicale ; discartroză cervicală etc. ;

b) *suferințe inflamatorii* : plexite cervicobrahiale de diverse etiologii ; epidurite, arahnoidite ;

c) *suferințe trofice* : sindromul umăr-mînă, distrofiile dureroase posttraumatice etc. ;

d) *anomalii costovertebrale și ale defileului scalenic* : coasta cervicală, diversele sindroame scalenice ;

e) *suferințe traumatice* : elongațiile de plex brahial, nevroamele și cicatricele compresive ale rădăcinilor și ale plexului brahial ; durerile amputaților („bontul dureros” și „membrul fantomă”) ;

f) *alte suferințe*, ca de pildă sindromul de canal carpian.

2.3.9.1. TRATAMENTUL CERVICOBRAHIALGIILOR PRIN TRAUMATISME VERTEBROMEDULARE CERVICALE

Este *ortopedic și neurochirurgical* și vizează : 1) *Transport adecvat*, cu menținerea capului imobil, pe cît posibil în poziția avută imediat după accident și *spitalizare*. 2) *Administrarea* de analgezice, miorelaxante și eventual efectuarea de infiltrații cu novocaină sau xilină 0,5%—1% în musculatura cervicală. 3) În cazul dislocărilor sau al fracturilor cu dislocări, se practică *extensia locală, continuă și progresivă a coloanei vertebrale cervicale*, după metodele Crutchfield sau Kühlman (vezi Arseni și Oprescu, 1967). Extensia se menține timp de 3—6 săptămîni, în funcție de natura și evoluția leziunilor.

4) *Laminectomia* este indicată în cazurile de fracturi ale arcurilor posterioare la nivelurile C_1—C_2, cu dislocație vertebrală, intervenția efectuîndu-se sub tracțiune vertebrală cervicală continuă.

5) *Intervenție de fixare a vertebrelor C_1 și C_2* în cazurile de fracturi de apofiză odontoidă, asociată cu dislocații vertebrale (Arseni și Oprescu, 1967).

2.3.9.2. *Algiile cervicobrahiale prin discopatii cervicale* sînt deosebit de frecvente și majoritatea cazurilor ajung în cabinetele de neurologie.

A) *Tratament medicamentos*: 1) *Analgezice.* Se preferă derivații de indol (Indometacin), derivații acidului salicilic (aspirină peroral; salicilat de sodiu peroral sau i.v., pomezi; salicilat de metil în loțiuni, linimente, pomezi, unguente), derivații de pirazolidină (Fenilbutazonă, Fehinizon, Ketazon, Perclusone), derivații de acizi fenilpropionici (Brufen), preparatele de paraaminofenol (Paracetamol) și preparatele de pirazolon (Piramidon, Amidopirin). 2) *Vitamine*: B_1, C. 3) *Infiltrații locale* cu procaină sau xilină, la care se poate asocia hidrocortizonul. 4) *Corticoterapia* (Prednison, Superprednol) se instituie doar în algiile foarte trenante și recidivante. 5) *Terapia decontracturantă*: Mydocalm, Clorzoxazon, Diazepam.

B) *Fizioterapia* este deosebit de utilă: radiații ultrascurte, curenți diadinamici, masaje, kineziterapie adecvată, eventual elongații subacvale.

2.3.9.3. CERVICOBRAHIALGIILE DUPĂ TRAUMATISME VERTEBRO-MEDULARE SAU DE PLEX BRAHIAL

Beneficiază de o terapie care trebuie judicios aplicată, în funcție de sediul și de natura leziunii, precum și de evoluție:

1) În primul rînd se impun *explorări clinice și radiologice atente*, care să permită *îndepărtarea corectă și la timp a cauzelor de compresiune și de iritație* a rădăcinilor nervoase și/sau a plexului (fracturi, luxații, deplasări și eschile osoase, hematoame, prezența de corpi străini etc.) prin *intervenții ortopedice* și *neurochirurgicale adecvate.*

În cazurile în care se constată ruptura plexului brahial, se recomandă intervenția chirurgicală imediată, practicîndu-se *neurorafia trunchiurilor rupte.*

2) *Tratamentul medicamentos* cuprinde: a) administrarea de analgezice (Aspirină, amidopirin, preparate de fenilbutazonă, codeină etc.); b) utilizarea de vitamine din grupul B și de eutrofice vasculare cu acțiune asupra vasa nervorum: Rutin, Vitamina PP.

3) *Tratamentul fizioterapic* este foarte util: a) ionizări cu novocaină, xilină și/sau aconitină; b) curenți diadinamici; c) aplicații de solux; d) galvanizări (ușoare la început, apoi de intensități mai mari, în prezența și de deficite motorii), curenți exponențiali; e) băi galvanice bicelulare la membrele superioare; f) mecanoterapie (masaje, mișcări active și pasive etc.) pentru a se evita eventuale modificări articulare și musculare.

4) *Diverse procedee neurochirurgicale* sînt recomandate în formele hiperalgice și cu dureri trenante, care persistă, în pofida tratamentelor de mai sus

corect aplicate, peste 5—6 luni și în care se presupune implicarea în durere și a căilor intramedulare. În aceste cazuri se recomandă cordotomia antero-laterală cervicală înaltă (Arseni și Oprescu, 1967).

2.3.9.4. CERVICOBRAHIALGIILE PRIN MORB POTT

Beneficiază de imobilizare (dacă nu sînt însoțite de fenomene de compresiune medulară) și de medicație tuberculostatică, vitaminică și roborantă.

2.3.9.5. CERVICOBRAHIALGIILE PRIN TUMORI VERTEBRALE

Se pot atenua temporar prin laminectomie decompresivă cu degajare a rădăcinilor, precum și prin analgezice.

2.3.9.6. CERVICOBRAHIALGIILE PRIN HERNII DE DISC CERVICALE

Se știe că imensa majoritate a herniilor de disc cervicale se pot rezolva prin metode conservatoare bine aplicate.

A) *Tratamentul conservativ*: 1) *Repausul la pat* este obligatoriu în herniile de disc cervicale verificate clinicoradiologic.

2) *Medicația analgezică.* Se preferă derivații acidului salicilic, preparatele de indol, derivații de pirazolidină și de paraaminofenol, eventual combinațiile în prafuri ale mai multor preparate antialgice (aspirină și amidopirin, la care se pot asocia papaverină și chinină).

3) *Infiltrațiile cu novocaină sau xilină* 0,5—1% se practică fie la nivel radicular, fie în teritoriile de distribuție a durerii.

4) *Medicația miorelaxantă* este deosebit de utilă: Mydocalm, Clorzoxazon, Diazepam.

5) *Metodele fizioterapice* sînt deosebit de utile, ele acționînd în special asupra fenomenelor de stază și de congestie periradiculară, care intervin ca factori patogenetici, în agravarea algiilor radiculare. În funcție de nivelul, de intensitatea herniei și de stadiul evolutiv, se practică: masaje, aplicații de solux, de ultrascurte, de curenți diadinamici, de ionizări cu novocaină sau xilină, de împachetări cu parafină și, cu prudență, elongații subacvale și alte metode de tracțiune-extensie.

6) *Gimnastica medicală* bine condusă poate da bune rezultate.

7) *Roentgenterapia* se poate aplica în doze antialgice în formele foarte dureroase și trenante, precum și în algiile reziduale postoperatorii.

B) *Tratamentul chirurgical* are următoarele indicații (Arseni și Oprescu, 1967; Arseni și colab., 1970): 1) în toate cazurile cu sindrom de compresiune medulară totală sau parțială. 2) În toate cazurile cu sindroame de compresiune radiculară la care apar pe parcurs și deficite motorii persistente. 3) În unele hernii de disc cervicale cu compresiuni radiculare în care există dureri violente, persistente, însoțite de parestezii și care nu sînt favorabil influențate de tratamentul conservativ. Rezultate foarte bune au publicat Arseni și colab. (1970), care au precizat și indicațiile variantelor de tehnică operatorie. Arseni și colab. (1970) au relatat că abordul discului pe cale anterioară, după tehnica Cloward, menajează formațiunile nervoase, avînd rezultate spectaculare, dar cu condiția ca aceasta să fie corect aplicată. În schimb, abordarea posterioară este recomandată de Arseni și colab. (1970) în cazurile în care diagnosticul nu este precis, în situațiile în care herniile își au sediul la C_2—C_3 sau la C_7—D_1, precum și în stenozele de canal cervical asociate cu hernie discală.

2.3.9.7. CERVICOBRAHIALGIILE TUMORALE

Au *indicație chirurgicală* absolută și cît mai precoce, cu extirparea în totalitate a tumorii, dacă este posibil (meningiom, neurinom etc.). În tumorile maligne, cu mare extensie și inextirpabile în totalitate, se recomandă decompresiunea largă a rădăcinilor afectate și, uneori, radicotomie dorsală, iar radioterapia postoperatorie și utilizarea citostaticelor sînt obligatorii (Arseni și Oprescu, 1967).

2.3.9.8. CERVICOBRAHIALGIILE INFLAMATORII

2.3.9.8.1. **Plexita cervicobrahială:** 1) *Tratamentul etiopatogenic* este obligatoriu atunci cînd se poate depista cauza (factori reumatici; virotici — radiculonevrite, poliradiculonevrite sau plexite virotice; alte procese inflamatorii, toxice sau metabolice). Corticoterapia (prednison, supercortil, superprednol) este utilă în cele mai multe cazuri. 2) *Tratamentul simptomatic* se face cu analgezicele relatate anterior, cu metode fizioterapice (ionizări cu novocaină sau xilină, curenți diadinamici, iontoforeză cu iodură de sodiu, ultrasonoforeză cu hidrocortizon ș.a.), cu radioterapie în doze antiinflamatorii și cu reglatoare ale circulației în vasa nervorum (preparate de acid ascorbic și de rutin, vasodilatatoare periferice). Și corticoterapia, amintită anterior, acționează și simptomatic.

2.3.9.8.2. **Epiduritele (plastice, hipertrofice, supurate, abcesul epidural).** 1) *Tratament antiinfecțios* cu antibiotice adecvate, de obicei cu spectru larg (tetracicline), asociat uneori cu corticoterapie.

2) *Tratamentul neurochirurgical* se efectuează în cazurile cu evoluție progresivă spre compresiune mieloradiculară, precum și în formele acute cu inițială compresiune radiculomedulară, practicîndu-se laminectomia, extirparea și chiuretarea țesutului inflamator, fără deschiderea durei mater (Arseni și Oprescu, 1967).

2.3.9.8.3. **Arahnoiditele spinale** vor fi tratate în alt subcapitol. Beneficiază îndeosebi de *corticoterapie*, de terapie cu *analgezice-antiinflamatoare* și eventual de *proceduri fizioterapice*.

2.3.9.9. CERVICOBRAHIALGIILE „AȘA-ZISE TROFICE"

2.3.9.9.1. **Sindromul mînă-umăr** (sindromul lui Parsonage-Turner) constă în asocierea de dureri cu tulburări trofice la nivelul membrului superior (edeme, tulburări vasomotorii, modificări articulare, atrofii și osteoporoză). Avînd în vedere polietiologia (stări posttraumatice, discopatii, afecțiuni mielo-radiculare postinfecțioase și posttraumatice, reumatism) și multiplele mecanisme patogenetice (inclusiv reflexe și vasomotorii), terapia este variată: 1) Corticoterapie. 2) Preparate analgezice-antiinflamatoare. 3) Ganglioplegice. 4) Vasodilatatoare și vasotrofice (Agozol, Rutin, Rutifilin ș.a.). 5) Blocajul novocainic al ganglionului stelat, eventual denervarea simpatică cervicală. 6) Decontracturante (Clorzoxazon). 7) Proceduri fizioterapice (ionizări cu xilină, curenți diadinamici, băi galvanice, ultrascurte, ultrasonoforeză cu hidrocortizon și alfachemotripsină pe coloana cervicală și pe umăr). 8) Roentgenterapie pe coloana cervicală și pe umăr.

2.3.9.9.2. **Distrofiile dureroase posttraumatice** implică, în tabloul clinic, algii în umăr și în membrul superior, asociate cu tulburări vasomotorii (edeme, cianoze, modificări sudorale) și trofice (atrofii musculare, osteoporoze). Se pare că sînt determinate prin reflexe simpatice puse în joc de diverse traumatisme (White și Sweet, 1955 ; Arseni și Oprescu, 1967).

Terapia implică aceleași mijloace ca și la sindromul precedent (2.3.8.9.1.) la care se adaugă și tranchilizante, ținînd seama și de intervenția factorilor psihici și reflecși.

2.3.9.10. CERVICOBRAHIALGIILE PRIN ANOMALII COSTOVERTEBRALE ȘI ALE DEFILEULUI SCALENIC

Sindromul scalenic este cel mai bine cunoscut. Mai poartă denumirea și de *sindrom de mușchi scalen anterior* (Arseni și Oprescu, 1967 ; Ionescu, Popoviciu și colab., 1971), datorită faptului că tabloul clinic este realizat de mușchiul scalen anterior, hipertrofiat, care îngustează „defileul scalenic" (spațiul dintre cei doi mușchi scaleni și prima coastă) și care în acest mod comprimă plexul brahial și artera subclaviculară. Uneori se poate asocia cu o coastă cervicală supranumerară, sau doar cu o hipertrofie a apofizei transverse a vertebrei a VII-a cervicală. Sîntem de acord cu Arseni și Oprescu (1967) că „sindromul de coastă cervicală" a fost mult supraestimat și că de fapt existența unei coaste cervicale supranumerare poate doar să contribuie la strîmtorarea defileului scalenic, dar nu ea este cauza esențială a acestui sindrom, ci pe prim plan se află hipertrofia mușchiului scalen anterior, cu atît mai mult cu cît noi (Ionescu, Popoviciu și colab., 1971) am remarcat multe astfel de cazuri la sportivi, care suprasolicitau musculatura cervico-humerală. În fața unui sindrom scalenic, cu prezența de dureri caracteristice, asociate cu tulburări de sensibilitate de tip radicular, cu manifestări vasculare de suferință a arterei subclaviculare și cu pozitivitatea manevrelor pentru sindromul scalenic (Arseni și Oprescu, 1967 ; Ionescu, Popoviciu și colab., 1971 ; Riser, 1952) și după excluderea altor entități clinice (discopatie cervicală, plexite, nevrite, spondilită, spondiloză, boala Raynaud, trombangeită obliterantă, sindrom Pancoast-Tobias ș.a.) se procedează la *terapia chirurgicală*, care constă în *scalenotomie* cu *simpatectomie periarterială* subclaviculară, care suprimă imediat durerile și contextul clinic de suferință vasculară. Experiența noastră (Ionescu, și colab., 1971) este deosebit de favorabilă. Noi considerăm că o bună cunoaștere a simptomatologiei sindromului scalenic, pe lîngă un examen clinic atent, permit stabilirea cu multă precizie a diagnosticului și diferențierea de alte sindroame, pe care de multe ori literatura le confundă sau le consideră ca fiind același lucru. Precizăm că, în sindromul scalenic suferința vasculară este totdeauna prezentă, uneori ea fiind pe prim plan și, sub acest aspect, nu putem fi de acord cu Riser (1952), care afirmă că tulburările vasculare în sindromul scalenic sînt mai puțin importante decît în coasta cervicală. Apreciem că tratamentul chirurgical este singurul logic și radical. Noi preferăm (Ionescu, și colab.,

1971) abordarea anterioară prin incizie supraclaviculară, care dă o bună cale de acces, în timp ce abordul posterior este periculos și incomod. După scalenotomie se face și simpatectomia pe 8 — 10 cm.

2.3.10. ALGIILE DIN SINDROMUL DE CANAL CARPIAN

Se știe că unele modificări morfologice la nivelul canalului carpian pot genera algii foarte supărătoare în teritoriul nervului median, însoțite de multe ori și de deficite motorii și atrofii musculare, care realizează sindromul de canal carpian. Cunoașterea acestui sindrom este deosebit de importantă în vederea terapiei unor algii foarte supărătoare, îndeosebi nocturne, sau cu ocazia unor manevre de flexie ale mîinii, care pot iradia în antebraț, în cot sau în umăr, însoțite de parestezii, care de multe ori nu sînt multă vreme corect diagnosticate în diverse servicii ambulatorii (Arseni și Panoza, 1977). Arseni și Panoza (1977) au arătat că acest sindrom algic poate beneficia de tratament atît medicamentos, cît și mai ales chirurgical, cunoscîndu-se astăzi substratul morfofuncțional generator.

A) *Tratamentul medicamentos și fizioterapic* (eficient după unii într-o proporție de 66% a cazurilor) se poate încerca cu preparate cortizonice (atît corticoterapie în administrare perorală, cît mai ales prin injectare de hidrocortizon și alfachemotripsină în canalul carpian) se poate asocia cu ultrasonoforeză cu hidrocortizon și alfachemotripsină pe canal (ca în unele observații ale noastre nepublicate).

B) *Tratamentul chirurgical* este obligatoriu la cazurile rebele la terapia medicamentoasă și fizioterapică, dar mai ales la cele care asociază în contextul clinic deficite motorii și atrofii musculare, precum și la bolnavii cu sindroame carpiene posttraumatice instalate după fracturi ale carpului, cu denivelări și modificări morfologice osteoligamentare, precum și la cazurile cu prezența de elemente compresive (lipoame, ganglioni, hipertrofii și chisturi sinoviale, tofi gutoși etc.) (Arseni și Panoza, 1977). Există mai multe metode (Arseni și Panoza, 1977) : 1) Secționarea longitudinală a ligamentului transvers al carpului. 2) Exoneuroliza nervului, asociată (cînd este cazul) și cu înlăturarea elementelor locale compresive (lipoame, ganglioni, chisturi sinoviale etc.), eventual cu sinovectomie, precum și cu recalibrarea canalului carpian. 3) Endoneuroliza nervului, făcută cu atenție și migală, cu ablarea eventualelor nevroame interstițiale.

2.3.11. SINDROAMELE ALGICE RADICULARE ALE TRUNCHIULUI

2.3.11.1. DISCOPATIA VERTEBRALĂ DORSALĂ (TORACALĂ)

Destul de rară, își are sediul de predilecție în zonele dorsale inferioare (D_{10}, D_{11}, D_{12}). care sînt cele mai solicitate din punct de vedere mecanic. Arseni (1957), Arseni și Oprescu (1967) și Arseni și Maretsis (1970) au atras atenția asupra faptului că hernia discală toracală incumbă o deosebită responsabilitate terapeutică, datorită posibilităților de instalare, în decursul evoluției, a unei compresiuni medulare cu paraplegie.

A) *Tratamentul conservativ* este indicat în stadiile incipiente, în care unica manifestare clinică este reprezentată de sindromul iritativ radicular și constă în : 1) repaus ; 2) infiltrații cu procaină sau xilină ; 3) tratament medicamentos cu analgezice, antiinflamatoare, cu decontracturante (Clorzoxazon) și cu Vitamina B_1.

B) *Tratamentul chirurgical* este recomandat în cazurile în care sindromul iritativ radicular este asociat cu semne de compresiune medulară, precum și în cazurile cu puseuri algice repetate și violente, rezultatele operatorii fiind bune atît în fazele radiculare, cît și în fazele precoce de apariție a primelor semne de compresiune medulară (Arseni, 1957 ; Arseni și Maretsis, 1970).

2.3.11.2. ALGIILE RADICULARE DIN ZONA (HERPES) ZOSTER

Se știe că cea mai frecventă localizare a virusului zonei zoster este pe ganglionii radiculari toracali, producînd sindroame algice monoradiculare sau pluriradiculare.

A) *In stadiul preeruptiv*, algiile radiculare zonatoase pot fi sedate cu analgezicele bine cunoscute.

B) *În stadiul eruptiv* se administrează de asemenea analgezice, vitamina B_1 în doze mari, pudrarea zonei eruptive cu oxid de zinc și talc, precum și cu pomezi cu hidrocortizon 1%, și aureomicină. Deși nu se cunoaște încă un tratament specific unii autori recomandă totuși preparatele de tetraciclină (atît peroral sau injectabil, cît și pomadă locală). O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii infectării veziculelor herpetice.

C) *In stadiul posteruptiv*, pînă la 6 luni, se recomandă radioterapie pe zonele ganglio-radiculare afectate, eventual ultrasonoforeză cu hidrocortizon și alfachemotripsină (vezi formula de unguent redată anterior). Ca terapie medicamentoasă se recomandă analgezice și ganglioplegice (Clorpromazină, Largactil, Clordelazin). În caz de algii rebele se poate proceda la infiltrații radiculare cu novocaină sau xilină, iar în caz de eșec, la injecții cu alcool în rădăcinile respective (Dogliotii, 1931, citat de Arseni și Oprescu, 1967).

Se știe că la unele cazuri, după 6 luni algiile devin rebele la orice tratament și capătă astfel caracter de „dureri intratabile”. Pentru acestea s-a propus radicotomia dorsală (ilogică după Arseni și Oprescu, 1967). În schimb, majoritatea autorilor sînt de acord că pentru aceste „dureri intratabile” singurele intervenții cu rezultate bune și definitive sînt tractotomiile spino-talamice.

2.3.11.3. DURERILE RADICULARE PRIMITIVE (AȘA-ZISELE „RADICULITE”) ȘI SECUNDARE

2.3.11.3.1. **Durerile radiculare primitive**, fără cauze depistabile, sînt cunoscute sub denumirea de „*radiculite*”. Acestea pot fi în realitate virotice (prin veritabile radiculite sau meningo-radiculite), reumatice sau prin discopatii nedepistate radiologic. Se rezolvă de obicei favorabil cu analgezicele obișnuite, la care se asociază ionizări ori infiltrații radiculare cu novocaină sau xilină și Vitamina B_1. Adesea sînt interpretate drept banale „nevralgii intercostale”.

2.3.11.3.2. **Durerile radiculare secundare** ridică foarte serioase probleme de diagnostic etiologic, fiind necesare investigații clinico-radiologice și de laborator, pentru depistarea unor procese inflamatorii (osteite vertebrale, spondilite, morbul Pott, arahnoidite spinale, meningo-radiculite etc.), a unor procese tumorale (vertebrale sau intrarahidiene) sau de altă natură.

Tratamentul devine implicit *etiopatogenic*, iar terapia *simptomatică* se plasează pe un plan secund.

2.3.12. LOMBALGIILE, LOMBOSCIATALGIILE, LOMBOCRURALGIILE ȘI SCIATALGIILE

Din capul locului se impune să reamintim că părerea unanimă, rezultată din toate marile statistici (Arseni și Iacob, 1948; Arseni și Oprescu, 1967; Arseni și colab., 1974; Oblu și Rusu, 1969; Popoviciu și colab., 1974; Popoviciu și Birek, 1976) este că majoritatea lombalgiilor, a lombosciatalgiilor și a lombocruralgiilor (peste 80% din cazuri) sînt de origine vertebrală, discală, respectiv prin discartroză și hernii discale. Se impune totuși a lua în considerare și faptul că există cazuri la care aceste sindroame algice (asoiate și cu alte semne în contextul clinic) pot să aibă și alte etiologii: compresiuni radiculare prin tumori sau prin arahnoidite, morbul Pott (rareori cu această localizare), traumatismele vertebrale, varice periradiculare, spondilolistezis, radiculite de diverse naturi etc. Ca atare, precizia diagnosticului are o valoare covîrșitoare în orientarea tratamentului.

2.3.12.1. LOMBOSCIATICA VERTEBRALĂ (DISCALĂ)

Tratamentul herniilor de disc lombosacrate și al puseurilor acute din evoluția discopatiilor lombosacrate poate fi conservativ (medicamentos, fizioterapic și ortopedic) sau chirurgical.

I. **Tratamentul conservativ** este indicat în orice puseu lomboalgic, sciatalgic sau lombosciatalgic acut fără pareze sau paralizii, fără tulburări sfincteriene, fără parestezii în membrele inferioare și fără semne de elongație sciatică bilaterală (Arseni și Iacob, 1948; Arseni și Oprescu 1967; Arseni și colab., 1974; Oblu și Rusu, 1969; Popoviciu și colab., 1974; Popoviciu și Birek, 1976). S-a conturat pe bună dreptate regula generală că nu intensitatea sau violența durerilor, ci prezența semnelor de compresiune cu întreruperea conductibilității în rădăcinile respective impune indicația pentru tratamentul conservativ sau chirurgical.

Tratamentul lombosciaticii discale vizează *cei trei factori fiziopatologici*: a) mecanic (degenerescență, protruzie, hernie discală); b) inflamator secundar, la care se adaugă congestia radiculară și poliradiculară secundară; c) contractura musculară antalgică.

A) *In lombosciatica discală acută*. Prima treaptă a asistenței medicale o constituie dispensarele de întreprinderi și circumscripțiile sanitare. Faza acută a bolii trebuie considerată ca fiind urgență, motiv pentru care medicul trebuie să cunoască foarte bine conduita terapeutică ce se impune în aceste situații, care este relativ simplă, dar care trebuie respectată cu strictețe. Responsabilitatea tratamentului lombosciaticii discale trebuie să cadă în primele 7 zile în sarcina medicului de circumscripție și de întreprindere, care apoi îndrumă bolnavul la specialistul neurolog din policlinică.

1) Printre factorii cei mai importanți ai tratamentului figurează repausul absolut la pat (pe pat tare), care în primele 7—10 zile se recomandă să fie acasă, iar dacă este nevoie, în continuare, în spital. Repausul la pat rezolvă formele simple radiculare. Nu este recomandabil a se trambala bolnavii în fazele acute pentru tratament ambulatoriu în policlinică.

2) Dacă necesitățile cer, respectiv dacă în 10 zile durerile nu cedează, *bolnavul se îndrumă în mod obligatoriu la specialistul neurolog din policlinică*, care *internează* bolnavul într-un serviciu de neurologie, eventual balneologie (cînd algiile încep să cedeze). După terapia adecvată, în cazul internării în serviciul de neurologie, se transferă dacă este nevoie, într-un serviciu de balneofizioterapie, respectiv (în cazul indicației operatorii) într-un serviciu de neurochirurgie.

3) *Rapausul la pat va fi asociat cu tratament medicamentos antalgic, antireumatic, antiflogistic și decontracturant.*

a) *Alegerea antialgicului* (și antiflogisticului) este foarte importantă. Se preferă, în etapa actuală, un reparat de fenilbutazonă (Fenilbutazonă, Alindor, Ketazon, Fehinizon, Perclusone) sau de Brufen, fie per os (asociat eventual cu Ulcerotrat și/sau Gastrofibran), fie injectabil, care se poate continua cu aspirină. În unele cazuri se poate recurge și în faza acută la Indometacin (per os sau în supozitoare). În principiu, nu se administrează în faza acută (în special la obezi) corticoterapie generală.

b) *Alegerea decontracturantului* este de asemenea importantă. Se administrează Mydocalm (per os sau injectabil) în doze corespunzătoare, asociat cu Clorzoxazon și cu masaj, eventual cu proceduri fizicale, pentru combaterea contracturii paravertebrale.

4) *Se combate obezitatea.*

5) *Blocajele anestezice paravertebrale și peridurale, precum și rahianestezia se vor efectua numai în condiții de spitalizare*, de către neurologi, respectiv de către neurochirurgi.

a) *Infiltrațiile paravertebrale* (la nivelul rădăcinii sau al rădăcinilor comprimate) cu soluție de novocaină sau xilină 1% constituie mijloace terapeutice de prim ordin în lombalgiile și în lombosciatalgiile acute discale. Bolnavul se plasează în decubit ventral sau în decubit lateral cu partea bolnavă în sus. Se introduce acul la nivelul rădăcinii respective, la 5 cm de apofiza spinoasă corespunzătoare și la 5—6 cm profunzime. Cînd vîrful acului întîlnește apofiza transversă a vertebrei, se retrage acul cu 2—3 mm, înclinîndu-se cu pavilionul în sus și în afară ; apoi se reintroduce în profunzime, în direcție oblică în jos și spre înăuntru, ajungîndu-se în acest mod sub apofiza transversă. Prin discretă tatonare se atinge rădăcina, care produce o durere pe traiectul acesteia. În acest moment se retrage acul cu 1 mm și se injectează 40—50, chiar 100 ml din soluția de novocaină sau xilină, zilnic, sau tot la 2 zile interval. Arseni (1967) recomandă ca și atunci cînd clinic se determină o suferință monoradiculară, totuși să se infiltreze și la nivelul rădăcinilor supra- și subiacente.

b) *Rahianestezia* a fost și este încă socotită de mulți autori (Arseni și Oprescu, 1967) drept una din cele mai eficiente metode în puseurile acute de hernie discală (în afara celor cu indicație operatorie absolută). Se contraindică la marii hipo- și hipertensivi, precum și la bolnavii cardiaci decompensați sau subcompensați. Înainte cu 15 min. este bine să se administreze o fiolă de cofeină asociată cu o fiolă de efedrină și 1/2 fiolă de atropină. Se plasează bolnavul în decubit lateral, fără pernă sub cap și cu coloana vertebrală în hiperflexie maximă. Se practică o puncție lombară la 2—3 segmente mai sus de sediul rădăcinii interesate. După verificarea pătrunderii exacte în spațiul subarahnoidian (prin aspirație de LCR) se administrează lent 1,2 — 1,4 ml soluție novocaină 8%, după care bolnavul se plasează în decubit ventral timp de 3—4 ore și în continuare păstrează patul, fără să se deplaseze timp de 3 zile (Arseni și Oprescu, 1967). În cazul apariției de tulburări vegetative (grețuri, vărsături etc.) se plasează bolnavul în poziție Trendelenburg și se administrează efedrină, cofeină și adrenalină. În cazul apariției de tulburări de ritm cardiac, se administrează atropină și chinidină.

c) *Anestezia periduralǎ (blocajul peridural)* este, din păcate, puțin folosită în tratamentul herniei discale acute, deși după părerea noastră dă rezultate extrem de bune, fără accidente. Astfel, Ursan și Așgian (1961) au relatat rezultate favorabile prin infiltrații peridurale cu novocaină și cu dicaină. Popoviciu și colab. (1974, 1976) au relatat de asemenea rezultate terapeutice extrem de bune, fără apariția de complicații. Ne surprinde faptul că această tehnică nu este folosită pe scară mai largă. Tehnica este următoarea : se introduce acul, ca și pentru puncția lombară, iar după traversarea pielii, a ligamentului interspinos și a ligamentului galben, pătrundem în spațiul peridural (epidural), cu care ocazie simțim că deja acul pătrunde în mod brusc mai ușor. Totuși, certitudinea că s-a ajuns în spațiul peridural este furnizată fie de presiunea negativă indicată de un manometru atașat la ac (Bonniot, citat de Arseni și Oprescu, 1967), fie mult mai simplu, în experiența noastră, prin introducerea de 1—2 ml de ser fiziologic, care, în cazul în care ne aflăm în acest spațiu, pătrunde extrem de ușor și nu regurgitează înapoi prin ac. Se introduce apoi soluția de novocaină sau xilină 1% (20—30 ml), la care se poate adăuga 1 fiolă de hidrocortizon acetat. Este recomandabil ca înainte cu 15 min. să se administreze 1 fiolă de cofeină asociată cu 1 fiolă de efedrină și cu 1/2 fiolă de atropină, iar după blocaj bolnavul va sta în decubit ventral (sau în decubit lateral) timp de 3—4 ore.

Infiltrațiile novocainice pot fi urmate de elongații ale coloanei. Administrarea intrarahidiană de preparate cortizonice trebuie abandonată, întrucît favorizează apariția de arahnoïdite (Arseni și Oprescu, 1967).

6) *Fizioterapia* se aplică în fazele acute doar cu prudență, cu efecte analgezice, rezorbtive și decontracturante, apelîndu-se la următoarele proceduri : căldură locală superficială, baie caldă pe timp limitat, comprese calde, revulsive locale, simple fricțiuni locale, ionizări. Fizioterapia devine însă o necesitate în fazele subacute și cronice.

7) *Medicația cu iod și cu sulf* nu se face în fazele acute, ci doar în stadiile înaintate ale degenerescenței discale (și doar ca o medicație asociată).

8) În formele hiperalgice trenante, în formele paralizante, precum și în formele cu puseuri repetate acute, se solicită consult neurochirurgical, întrucît — deși intervenția neurochirurgicală este un act de ultimă instanță — sînt și cazuri care necesită intervenție rapidă neurochirurgicală.

B) *După trecerea fazei acute*, în limita posibilităților, bolnavii sînt transferați într-un serviciu (clinică) de balneofizioterapie, unde se aplică diversele *proceduri fizioterapice*, după cum urmează :

1) *Curenți diadinamici și ionizări* în fazele subacute.

2) *Ultrasonoterapie* (în principiu, 0,5—1 W timp de 4 min. în fazele cronice și în sechelele postoperatorii).

3) *Ultrasonoforeza* cu utilizarea de substanțe decontracturante și/sau hidrocortizon, se practică în fazele subacute (uneori și în cele acute).

4) *Radiațiile ultraviolete* se aplică în cazurile trenante (dar de multe ori, în doze-eritem și în fazele acute).

5) *Masajul (relaxant şi tonizant)* este deosebit de util încă din fazele subacute — şi chiar acute uneori — pentru combaterea atrofiilor musculare.

6) *Elongaţiile* reprezintă cea mai importantă posibilitate de combatere, pe cale conservatoare, a elementului mecanic (conflictul disco-radicular). Se indică a se începe doar în faza de diminuare a fenomenelor algice (posibil în a 8—12-a zi de boală). Există două criterii importante care decid momentul începerii terapiei prin elongaţii : a) cedarea contracturii ; b) afirmarea de către bolnav că durerea s-a ameliorat. La tineri (după eforturi) se poate începe chiar imediat, adică după 7 zile de la debut.

Se practică două metode : a) elongaţia-extensia prin gravitaţie pe plan înclinat, care este mult mai fiziologică decît cea în poziţie orizontală ; b) elongaţia subacvală care are reale avantaje faţă de precedenta.

În general, se practică 15—16 elongaţii, ajungîndu-se uneori pînă la 30 elongaţii. Dacă fenomenele algice nu cedează, se consultă neurochirurgul.

Radioterapia este din ce în ce mai puţin aplicată.

C) *Balneoterapia* se recomandă doar în fazele de completă sau cvasi-completă acalmie, precum şi în sechelele după laminectomie, cînd balneofizioterapia poate deveni o terapie de consolidare a actului chirurgical. Pentru indicaţiile şi contraindicaţiile balneoterapiei vezi „Indicaţii şi contraindicaţii de trimitere la cură balneo-climatică", Ed. medicală, Bucureşti, 1975, pp. 74—81.

D) *Recuperarea funcţională* trebuie făcută precoce şi sistematic. Vizează readaptarea profesională şi constituie sarcina îndeosebi a medicilor de întreprindere, în colaborare cu specialiştii neurologi şi balneologi şi cu conducerile întreprinderilor. Reorientarea profesională va ţine seama de pregătirea de bază şi va urmări eliminarea efortului fizic al coloanei, a frigului şi a umezelii la noul loc de muncă. Este recomandabil ca bolnavii ieşiţi din clinică, după efectuarea tratamentului, să fie *dispensarizaţi* (de specialistul neurolog din policlinică în colaborare cu specialistul balneofizioterapeut), în vederea îndrumării corecte pentru tratament balnear.

O serie de statistici (Arseni şi colab., 1974 ; Popoviciu şi colab., 1974) au arătat că discopatiile la tineri au devenit mult mai frecvente în ultima vreme, ceea ce, după Arseni şi colab., 1974, constituie un semnal de alarmă, care trebuie să ne determine să luăm măsuri de prevenire a acestor discopatii. Astfel, la apariţia oricărei lombalgii sau sciatalgii, tînărul muncitor, elev sau student este necesar să fie dispensarizat şi observat de către medici, interzicîndu-li-se efectuarea de eforturi fizice şi eventual, recomandîndu-se schimbarea locului de muncă (Arseni şi colab., 1974).

II. **Tratamentul chirurgical al lombosciaticii discale.** Eficienţa tratamentului operator depinde de stabilirea judicioasă a indicaţiei operatorii, de alegerea momentului operator, de localizarea cît mai precisă a leziunii discale şi de cruţarea la maximum posibil a structurilor în timpul intervenţiei, de obicei cu explorare interlaminară cu fenestraţie şi deci cu cruţarea arcului vertebral, care nu duce la compromiterea staticii vertebrale. De obicei, intervenţia se decide prin consult în echipă (neurochirurg, neurolog fizioterapeut, radiolog, eventual şi ortoped). Indicaţia operatorie şi alegerea momentului operator au o importanţă deosebită. Indicaţiile operatorii sînt absolute şi relative. Redăm ierarhizarea acestora, mergînd de la indicaţii absolute spre indicaţii relative (Arseni şi Oprescu, 1967 ; Arseni și colab., 1974 ; Oblu și Rusu, 1969 ; Roth și colab., 1976, citați de Popoviciu și Birek, 1976) :

a) Sindromul complet sau parțial de coadă de cal prin hernie de disc reprezintă o urgență neurochirurgicală. La bolnavii operați tardiv rămîn de obicei sechele grave.

b) Sindroamele uni- sau biradiculare cu pareze sau paralizii de sciatic popliteu extern și/sau intern sau alte paralizii parcelare (sciatica paralizantă) reprezintă de asemenea cazuri în care nu se poate temporiza intervenția.

c) Sindroamele uni- sau biradiculare cu semne neurologice obiective, dar fără pareze sau paralizii, beneficiază în mod prioritar de tratament conservativ (inclusiv fizioterapie), dar dacă tratamentul conservativ nu are eficiență evidentă în cîteva săptămîni, sau dacă pe parcurs apar pareze sau paralizii, beneficiază de intervenție operatorie, atît pentru eliminarea suferinței bolnavului, cît și pentru prevenirea unor grave leziuni radiculare, ireversibile. Compresiunea radiculară prelungită poate favoriza instalarea unor modificări patologice secundare, care conduc la recidive frecvente (la eforturi fizice, la microtraumatisme, la influențe minore de frig și umezeală), respectiv la procese discartrozice progresive și extensive.

d) Sindroamele algice radiculare unilaterale, fără semne deficitare, care se ameliorează prin tratament conservativ, dar care prezintă frecvente recidive, ridică problema unor protruzii discale nerezolvabile durabil prin terapia conservatoare și ca atare în acestea doar exereza discală poate fi salutară și poate preveni apariția leziunilor secundare.

e) Sindroamele algice radiculare intense și trenante, neinfluențate prin tratament conservativ, chiar fără semne neurologice deficitare, ridică problema indicației operatorii. În aceste cazuri, pot exista mici hernii pararadiculare și/sau hernii intraforaminale.

f) Sindroamele algice radiculare atipice, persistente, nesatisfăcător sau episodic influențate prin fizioterapie pot eventual beneficia de intervenție chirurgicală după o explorare radiologică cu substanțe de contrast.

Se impune *adaptarea tehnicilor operatorii la condițiile individuale*, în principiu bazată pe cruțarea la maximum a structurilor anatomice și pe limitarea la minimum a rezecțiilor osoase. Amintim doar cîteva procedee (Arseni și Oprescu, 1967 ; Roth și colab., 1976) :

a) *Laminectomia largă*, pe unul sau două segmente vertebrale ; b) *hemilaminectomia* (verticală și orizontală) ; c) *explorări interlaminare* (cu fenestrație unilaterală la un nivel, la două sau la trei niveluri) ; d) *laminectomia.*

III. Profilaxia herniei de disc lombare și a recidivelor sale presupune: a) Examinări de specialitate (inclusiv examen radiologic lombar) la admiterea în școlile profesionale și/sau la angajarea în diferite ramuri productive. S-ar putea depista bolnavii predispuși, respectiv „candidați" pentru hernie de disc (tulburări statice de coloană și membre inferioare, malformații congenitale etc.) și s-ar putea îndruma spre profesii netraumatizante. Este indicat a se lua măsuri de prevenire a factorilor favorizanți, îndeosebi de microclimat (variațiile bruște de temperatură, vibrațiile, factorii toxici etc.), printr-o colaborare multidisciplinară. Tot prin studii multidisciplinare ar fi util să se facă o selecție profesională, respectiv să se elaboreze probe funcționale care să permită aprecieri asupra aptitudinii sau inaptitudinii unor indivizi pentru unele profesii.

b) Instruirea ,,candidaţilor'' asupra posturilor şi a mişcărilor nocive, respectiv a riscurilor de recidivă la cei cu discopatii.

c) Prescrierea anuală a unei cure balneare şi intercalarea unor tratamente fizioterapeutice.

d) Exerciţii de cultură fizică medicală (C.F.M.) (cu scheme demonstrate şi înmînate bolnavului). C.F.M. se introduce în momentul în care a trecut criza acută, începînd prin exerciţii zilnice (la început mai uşoare, apoi treptat amplificate). Se va avea în vedere corectarea dezechilibrelor statice, însuşirea unor comportamente motorii corecte de ridicare, de aplecare, de răsucire etc. şi de evitare a unor eforturi brutale.

e) Sfaturi profesionale (cu indicaţii precise de menţinere sau schimbare a muncii şi cu evitarea anumitor eforturi).

f) Prescrierea la nevoie a unui lombostat, respectiv a unei centuri din materiale moi, adezive (în timpul muncii).

g) Aplicarea unor măsuri speciale (elongaţii periodice, masaje etc.).

h) Psihoterapie în unele condiţii (la bolnavii anxioşi, patofobi şi ergofobi).

i) Este deosebit de importantă respectarea regulilor de protecţie a muncii şi în ce priveşte poziţia corectă de lucru şi optimizarea unor procese tehnologice care solicită coloana şi membrele inferioare.

2.3.12.2. ALTE LOMBALGII, SCIATALGII, CRURALGII ŞI NEVRALGII PERIFERICE

De origine nevertebrală, prin *radiculite, nevrite,* respectiv prin *radiculopatii, polineuropatii şi neuropatii* beneficiază de terapii diferenţiate (etiologice, patogenice), la care se adaugă *terapia simptomatică (inclusiv analgezică)* precizată anterior.

2.3.12.3. DURERILE TABETICE

De diverse tipuri şi localizări (în special algiile fulgurante) beneficiază de *tratament simptomatic* fie *medicamentos* (analgezic, blocaje radiculare cu novocaină sau xilină, injecţii intrarahidiene cu sulfat de magneziu 25%, ganglioplegice), fie *neurochirurgical* (cordotomie sau tractotomie spinotalamică).

2.3.12.4. MERALGIA PARESTEZICĂ (ROTH)

1) *Tratament neurologic* : a) analgezice ; b) vitamină B_1 ; c) fizioterapie (ionizări novocainice fie la nivelul rădăcinii din care provine nervul femurocutanat, fie la nivelul nervului femurocutanat ; aplicaţii de curenţi diadinamici ; d) blocajul chimic al nervului femurocutanat la nivelul spinei iliace anterosuperioare (cu injectarea de 10—15 ml novocaină sau xilină la 1—1,5 cm sub spina iliacă anterosuperioară, înclinînd acul puţin medial, pînă la apariţia de parestezii pe faţa anterosuperioară a coapsei) sau la nivel radicular lombar.

2) *Tratamentul chirurgical* se recomandă doar la bolnavii cu algii atroce şi tenace, rezistente la repetate blocaje ale nervului şi constă fie în

secționarea nervului femurocutanat, fie în secțiunea rădăcinilor din care se formează, fie în abordarea afecțiunii cauzale (hernie discală, tumori pelviene etc.).

2.3.12.5. NEVRALGIA CRURALĂ

Beneficiază de o terapie *etiologică* (terapia afecțiunilor bazinului, a herniei de disc dorsolombare) și de o *terapie simptomatică* (medicamentoasă și fizioterapică) comună tuturor nevralgiilor.

2.3.12.6. NEVRALGIA NERVULUI RUȘINOS INTERN

Necesită, în formele rebele, pe lîngă terapia analgezică bine cunoscută, secționarea chirurgicală a nervului.

2.3.13. TERAPIA UNOR ALGII VASCULARE

2.3.13.1. ALGIILE ANGINOASE

A) Terapia acestora intră în competența *medicilor interniști și cardiologi*, care acționează prin mijloace adecvate, în special prin *vasodilatatoare* (nitrit de amil, trinitrină, papaverină, Persantin), *analgezice* (de preferință aspirină și preparate de fenilbutazonă) și *hipolipemiante* (Clofibrat).

B) Intervenția *specialistului neurolog* este utilă în algiile anginoase facilitate și îndelung întreținute de factori psihici, anxiogeni. Se administrează *tranchilizante și anxiolitice* (Diazepam, Meprobamat, Napoton, Tioridazin în doze mici) și *hipnotice* permise de afecțiunea cardiacă (Nitrazepam, doze mici de Amital sodic, Noxyron, Hipnogal).

C) Există și *posibilități terapeutice de întrerupere a căilor cardiosensibile*, atunci cînd „există o rezervă funcțională cardiacă suficientă și numai dacă crizele dureroase repetitive nu pot fi controlate pe cale medicamentoasă" (Arseni și Oprescu, 1967). Se poate proceda prin:

1) *Blocajul chimic* (cu novocaină sau xilină) al primilor patru ganglioni paraventrali toracali. Uneori se poate recurge și la blocajul cu alcool al acestor ganglioni simpatici.

2) *Ganglionectomia simpatică* (a ganglionului stelat și a primilor trei ganglioni toracali) poate fi indicată la bolnavii cu crize algice repetitive, puternice și la care durerea referită este strict unilaterală.

3) *Radicotomia dorsală* poate fi practicată la bolnavii cu dureri referite bilaterale.

2.3.13.2. FALSELE ALGII ANGINOASE

Foarte frecvente în practica neurologică, sînt ușor de diferențiat printr-un consult atent și colaborare între medicul cardiolog și neurolog. Este vorba de: 1) *nevroze cu manifestări cenestopatice și vegetative* (așa-zisa „nevroză cardiacă"), pe care o terapie tranchilizantă, anxiolitică și de reglare vegetativă (Distonocalm, Diazepam, Tioridazin, Hydergine, Redergine, DH-Ergotoxin) le poate rezolva excelent; 2) *radiculalgii* prin discopatii și/sau spondiloze cervico-dorsale, în care terapia antireumatică, analgezică și fizioterapia (ionizări cu novocaină sau xilină pe coloana dorsală, curenți diadinamici pe coloana dorsală, ultrasonoforeză cu hidrocortizon) sînt de obicei eficiente.

2.3.13.3. ALGIILE DE TIP „CLAUDICAȚIE INTERMITENTĂ" DIN SINDROAMELE DE ISCHEMIE PERIFERICĂ

Intră de asemenea în *competența medicilor interniști și a specialiștilor de chirurgie cardiovasculară*, care aplică : 1) *medicație vasodilatatoare* (îndeosebi Papaverină, Persantin, Complamin, Sadamin, Cosaldon) ; 2) *analgezice* (de preferință aspirină și preparate de fenilbutazonă) ; 3) *hipolipemiante* (Clofibrat) ; 4) *mijloace fizioterapeutice* (băi alternante calde-reci ; băi galvanice ; magnetodiaflux ; masaje ; ionizări novocainice pe zonele deficitar irigate) ; 5) *mijloace chirurgicale* : a) simpatectomie periarterială ; b) simpatectomie cervicală sau lombară (în funcție de localizarea sindromului de ischemie periferică) ; arteriectomia unui segment arterial trombozat și terapia plastică prin *by-pass* arterial ; 6) *intervenția neurologului* este utilă în asemenea algii ale sindroamelor de ischemie periferică în care este necesară suprimarea factorilor neuropsihici supraadăugați și cu rol în declanșarea unor paroxisme algice : a) tranchilizante ; b) anxiolitice ; c) hipnotice (vezi **2.3.13.1.**).

2.3.14. CAUZALGIA

Reprezintă un sindrom algic particular, cu caracter de arsură, asociat cu tulburări vasomotorii și trofice, care apare ocazional după o leziune, de obicei incompletă, sau în curs de regenerare a unui nerv periferic cu substanțială distribuție cutanată (Richards, 1967 ; Johnson și Spalding, 1974). Se știe că este cel mai frecvent întîlnită în teritoriul nervilor median și sciatic.

Încercările de terapie în acest curios sindrom s-au bazat și se bazează pe unele terapii explicative ale durerii, vizînd îndeosebi participarea sistemului autonom (vegetativ) simpatic, prin stabilirea unor scurt-circuite între fibrele senzitive ale nervului parțial lezat și fibrele simpatice centrifuge (Doupe și colab., 1944 ; Nathan, 1947 — citați de Arseni și Oprescu, 1967), respectiv prin eliberarea — prin intermediul simpaticului — a unor substanțe dolorigene, declanșatoare ale durerii, prin iritarea terminațiilor senzitive, îndeosebi a celor cu conductibilitate lentă (Lewis, 1942, Barnes, 1955 ; Noordenbos, 1959 ; Livingston, 1944 ; Kleinert și colab., 1965 ; Kirtley și colab., 1967 ; Bonica, 1968 — citați de Arseni și Oprescu, 1967, de Johnson și Spalding, 1974 și de Walton, 1975). Speranski, Leriche, Tinel și alții (citați de Vasilescu și Ionescu, 1957) au postulat următorul mecanism de producere al cauzalgiei : iritarea căilor centripete, mai ales vegetative, la nivelul leziunii trunchiului nervos respectiv, declanșează o serie de reflexe centrifuge vasomotorii și secretorii, care la rîndul lor sînt transmise la periferie prin fibrele vegetative perivasculare. Aceste reflexe ar fi responsabile pe de o parte de vasodilatația arterială și arteriolară, iar pe de altă parte de o reacție inversă, de vasoconstricție la nivelul capilarelor. Atît vasodilatația arterială, cît și spasmul capilar produc o excitație dureroasă a fibrelor vegetative din pereții vaselor. Așa s-ar explica și acțiunea favorabilă a acetilcolinei, care ameliorează spasmul capilar și restabilește circulația arteriolo-capilară.

Se pare că posibilitățile terapeutice depind de intensitatea și mai ales de extensivitatea fenomenelor cauzalgice, care din aceste puncte de vedere se împart în trei grade (Arseni și Oprescu, 1967) : 1) gradul I sau cauzalgia locală, care cuprinde doar teritoriul lezional ; 2) gradul II (cauzalgia regională), care cuprinde întreg membrul respectiv ; 3) gradul III (cauzalgia difuză).

A) *Cauzalgiile de gradul I și II* beneficiază de următoarele mijloace terapeutice :

1) *Tratament medicamentos* : a) analgezice (Aspirină, Fenilbutazonă și derivatele sale, Indometacin, Codeină — administrate izolat sau în combinații). Întrucît acești bolnavi sînt foarte susceptibili de a deveni toxicomani, se va evita întrebuințarea analgezicelor opiacee sau a preparatelor înrudite (Dolantin etc.). b) Hydergine (respectiv Redergine sau DH-Ergotoxin), care are acțiune favorabilă și asupra vasoconstricției capilare și asupra microcirculației, mărind și aportul de oxigen în țesuturi și împiedicînd hipoxia și urmările sale. De asemenea, scade tonusul simpatic patologic (Dragomir, 1975) ; c) Acetilcolină (100—200 mg subcutanat) ; d) administrarea de substanțe beta-adrenergice (Dilatal, Dilatyl, Buphenin) și de substanțe blocante ale receptorilor alfa-adrenergici (de tipul Tolazolin, Priscol, Vasodilatin, Azapetin) poate fi de multe ori utilă, prin combaterea spasmului vascular periferic (Dragomir, 1975) ; e) vitamina B_1 și vitamina B_6 în doze mari sînt necesare ; f) infiltrații cu novocaină sau xilină 1% a trunchiului nervului lezat, a căilor vegetative, precum și a ganglionilor vegetativi (ganglionul stelat, respectiv ganglionii simpatici lombari) ; g) utilizarea de ganglioplegice (Clordelazin, Clorpromazină, Largactil).

2) *Fizioterapia* este utilă : a) ionizări cu novocaină sau xilină pe teritoriile algice, pe traiectele vasculare și pe ganglionii vegetativi ; b) ultrasonoforeza cu hidrocortizon și tripsină pe nervul lezat, generator de impulsuri algogene ; c) curenți diadinamici pe teritoriile algice și — eventual — pe ganglionii vegetativi.

3) *Roentgenterapia* a fost utilizată uneori cu succes (pe teritoriile algogene și pe ganglionii vegetativi corespunzători).

4) *Intervențiile chirurgicale* sînt necesare în cauzalgiile rebele la tratament medicamentos și la fizioterapie (Vasilescu și Ionescu, 1957 ; Arseni și Oprescu, 1967 ; Walton, 1975) : a) intervenții locale (debridări și neuroliză) ; b) simpatectomie periarterială ; c) rezecția ganglionilor vegetativi respectivi, sau secționarea ramurilor comunicante.

B) *Cauzalgiile de gradul III* (și chiar și unele de gradul II) intră — după Arseni și Oprescu, 1967 — în grupul durerilor intratabile și nu se vindecă decît prin *intervenții neurochirurgicale*, îndeosebi prin *cordotomie anterolaterală* (practicată de partea opusă durerii).

2.3.15. DURERILE INTRATABILE

Pînă nu de mult, prin „durere intratabilă" („intractable pain") se înțelegea orice sindrom algic localizat sau difuz, de mare tenacitate, cu etiopatogenie obscură (sau determinat de factori rebeli la tratamentul medical) și inabordabil chirurgical, care antrena degradarea fizico-morală a bolnavilor respectivi (Arseni și Oprescu, 1967 ; Walton, 1975). Ulterior însă, progresele în domeniul neurologiei, al neurochirurgiei, al fiziopatologiei și al farmacologiei au adus reale beneficii multor sindroame algice altădată nerezolvate, astfel încît în concepția actuală, noțiunea de ,,durere intratabilă'' reunește doar un ansamblu mai restrîns de sindroame dureroase, care se pot încadra în două grupe (Arseni și Oprescu, 1967; Walton, 1975):

1) Sindroame dureroase de etiologie și de patogenie obscură sau nedeterminată, refractare la tratament conservativ.

2) Dureri de cauze sau de mecanisme cunoscute, dar care fie că nu pot fi abordate chirurgical în mod direct, fie că abordarea lor este prea riscantă și incumbă remarcabile procente de sechele.

În tot cazul, după cum arătam anterior, ,,farmacologia durerii'' și ,,chirurgia durerii'', dezvoltate considerabil în epoca noastră au redus remarcabil și au modificat cadrul ,,durerii intratabile''.

2.3.15.1. DURERILE INTRATABILE CONSECUTIVE TUMORILOR MALIGNE (în clasificarea lui Arseni și Oprescu, 1967)

2.3.15.1.1. Durerile din regiunea cervicală, de obicei consecință a compresiunii plexului cervical (tumori ganglionare, tumori infiltrative ale structurilor profunde ale feței și ale gîtului), se ,,controlează terapeutic'' prin radicotomie cervicală posterioară, laminectomie decompresivă (cu biopsie de tumoare și radicotomie posterioară bilaterală) etc.

2.3.15.1.2. Cervicobrahialgiile și brahialgiile (prin tumori maligne primitive ale axilei, tumori mamare, pulmonare și toracice care invadează plexul brahial — inclusiv sindromul Pancoast-Tobias) beneficiază de o serie de metode ca: tractotomia spinotalamică cervicală înaltă, tractotomiile bulbare și mezencefalice, mielotomia comisurală, tractoliza Lissauer, radicotomia cervicală posterioară, cordotomia percutană, blocaje chimice ale rădăcinilor cervicale (cu neuroliză) și altele.

2.3.15.1.3. Algiile abdominopelviene, lombare, lombosciatalgice, crurale și perineale (prin tumori inextirpabile cu localizare abdominală, pelviană sau lombară) se pot temporar rezolva prin: a) blocajul alcoolic intratecal al rădăcinilor lombosacrate (cu diverse variante—vezi Arseni și Oprescu, 1967); b) cordotomia anterolaterală; c) cordotomia bilaterală (globală sau selectivă).

2.3.15.2. DURERILE INTRATABILE CONSECUTIVE LEZIUNILOR SISTEMULUI NERVOS

A) *Durerile intratabile din unele cicatrice posttraumatice sau postoperatorii* se datoresc nevroamelor dezvoltate pe ramurile terminale senzitive ale nervilor din zona cicatriceală. Pot beneficia de:

1) Blocaj chimic. 2) Radicotomie posterioară (în cazurile recente: 6 luni—1 an). 3) Tractotomie spinotalamică (peste 1 an), singura metodă eficientă, mai ales în cazul cuprinderii mai multor dermatoame.

B) *Durerile intratabile din unele nevroame interstițiale* (ca de pildă după elongația plexului brahial sau așa-zisele ,,nevroame de continuitate'', prin leziune parțială a unui nerv) pot beneficia de cortotomie anterolaterală.

C) *Durerile intratabile datorite nevroamelor terminale* (ca de pildă după amputația unui membru — ,,bontul dureros de amputație'') se pot rezolva doar prin cordotomie anterolaterală, întrucît după 6—12 luni de la apariția durerii consecutive amputației membrului, durerea devine intratabilă, iar alte intervenții (operații locale, intervenții pe sistemul simpatic, radicotomii posterioare) sînt ineficiente și/sau cu efect trecător (Arseni și Oprescu, 1967).

D) *Durerile din „membrul-fantomă"*, de patogenie încă incomplet elucidată, nu sînt influențate decît prin leucotomie prefrontală bilaterală și uneori, prin intervenții stereotaxice la nivel talamic.

E) *Durerile din arahnoiditele spinale pot ajunge în postura de „dureri intratabile"*, situații în care se recurge la tractotomie spinotalamică (la nivel toracal în arahnoiditele lombosacrate și la nivel cervical înalt în arahnoiditele difuze). În arahnoiditele cozii de cal cu dureri de tip intratabil și cu paraplegie ireversibilă se poate încerca blocajul prin alcoolizare intratecală a rădăcinilor prin tehnica Dogliotti-Horrax (Arseni și Oprescu, 1967).

F) *Durerile „intratabile" tabetice* (de tipul crizelor gastrice și al altor crize „viscerale", precum și de tipul durerilor fulgurante în membrele inferioare) pot beneficia de :

1) *Administrarea de sulfat de magneziu în spațiile subarahnoidiene* (metodă preconizată de Marinescu și colab.) se face în cazurile cu crize algice care survin doar la intervale mai mari (săptămîni-luni), avînd eficacitate destul de îndelungată (6 luni pînă la 1—2 ani). Sulfatul de magneziu soluție 25% (1 ml) se introduce subarahnoidian, cu barbotaj, prin puncție la nivel dorsal mijlociu (D_6—D_8), după care bolnavul se menține în decubit ventral timp de 1—3 ore.

2) *Tractotomia spinotalamică* conferă rezultate bune (după Arseni și Oprescu, 1967) în durerile tabetice foarte mari și în crize frecvente.

3) *Mielotomia comisurală* poate da, de asemenea, rezultate bune. După Arseni și Oprescu (1967), orice alte metode (radicotomia dorsală, vagotomia ș.a.) sînt ineficiente și neraționale în crizele tabetice.

G) *Algiile „reziduale" tardive după herpes zoster* capătă caractere de „dureri intratabile" după 6 luni. Ca atare, se pot rezolva doar neurochirurgical, prin tractotomie spinotalamică selectivă (în funcție de localizarea durerilor).

2.4. TERAPIA CEFALEEI

Extrema frecvență a cefaleei atît în practica medicală generală (38% în cabinetele de consultații de adulți de medicină generală, după Philips, 1977), cît mai ales în practica neurologică, precum și multitudinea de factori etiopatogenetici, impun atente examinări clinico-paraclinice ale bolnavilor, în vederea precizării exacte a diagnosticului și a terapiei celei mai adecvate. Spațiul nu ne permite să trecem în revistă decît principalele entități clinice ale cefaleilor. Pentru detalii, trimitem cititorul la monografiile lui Arseni și Oprescu (1967) și Botez și Șerbănescu (1965) și la cîteva lucrări de sinteză (Bruetman, 1974 ; Kudrow, 1974). De pildă, Kudrow (1974) sistematizează *factorii patogenetici* care trebuie avuți în vedere în terapia cefaleilor din bolile sistemice, în următoarele grupe : 1) *vasodilatație cerebrală*, ca de pildă în infecții și în hiperpirexii (în care foarte probabil intervine și rolul prostaglandinelor) ; 2) *hipoxemie cerebrală*, ca de pildă în anemii, în policitemii, în boli cronice cardiace și pulmonare, în hemoglobinopatii (toxice etc.) și în insuficiențe circulatorii (hipotensiune ortostatică, „opriri" cardiace, obstrucția arterei pulmonare ș.a.) ; 3) *hipoglicemie cerebrală* (în hipoglicemia sistemică, în hipopituitarism, în boala Addison ș.a.) ; 4) *modificări hemodinamice* (în hipertensiune arterială, în feocromocitom etc.) ; 5) *edem* *cerebral*, care antrenează și o *tracțiune asupra structurilor intracraniene*, apărînd în encefalopatie hipertensivă, eclampsie, hipertensiune intracraniană de diverse etiologii — inclusiv cele benigne și tranzitorii, afecțiuni renale cronice, glomerulonefrite acute, boli hepatice ș.a. ; 6) *vascularite* (inclusiv arterita temporală) și *traumatisme* ale vaselor cerebrale, ale durei mater, ale sinusurilor și ale periostului.

2.4.1. CEFALEEA DE ORIGINE VASCULARĂ NEMIGRENOASĂ

2.4.1.1. CEFALEEA DIN BOALA HIPERTENSIVĂ

De o deosebită frecvență în practica medicală, este destul de simplu de rezolvat, prin *terapia afecțiunii vasculare cauzale* (inclusiv cu hipotensoare și vasodilatatoare administrate în mod rațional și cu un regim igieno-dietetic), la care se asociază o *terapie sedativ-anxiolitică* (Benzodiazepine, Meprobamat, Napoton, Tioridazin etc.) și *simptomatică* antialgică (Aspirină, Amidopirin, Algocalmin) eventual și cu *preparate diuretice* (Nefrix, Expozid, Ederen, Furosemid). Se vor îndepărta *factorii psihogeni*.

O bună combinație medicamentoasă utilizată de noi este formula lui Miasnikov, modificată : Rp. : Theobromină 0,30 g, Aspirină 0,30 g, Acid ascorbic 0,20 g, Papaverină 0,04 g, Fenobarbital 0,03 g, din care se administrează 2—3 prafuri (sau cașete) pe zi.

Se va acorda o deosebită atenție diagnosticului *hipertensiunilor arteriale secundare* altor afecțiuni, care trebuie corect tratate : hipertensiunea arterială paroxistică din feocromocitom, din ateroscleroza sistemică și cerebrală, din eclampsie, din unele intoxicații medicamentoase (cu efedrină, cu adrenalină, cu săruri de aur etc.) sau profesionale (saturnism), din suferințele renale ș.a.

2.4.1.2. CEFALEEA DIN ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVĂ

Se știe că encefalopatia hipertensivă reprezintă o gravă suferință cerebrală, o urgență neurologică, produsă prin edemul cerebral acut, survenit în evoluția unei hipertensiuni arteriale.

Se aplică tratamentul de urgență al edemului cerebral, care vizează nu atît cefaleea, cît îndeosebi manifestările nervoase și cardio-respiratorii, care pun în pericol viața bolnavului (vezi tratamentul bolilor vasculare cerebrale și al sindromului de hipertensiune intracraniană, precum și terapia energică a hipertensiunii arteriale.

2.4.1.3. CEFALEEA DIN HIPOTENSIUNEA ARTERIALĂ (ESENȚIALĂ SAU SECUNDARĂ DIVERȘILOR FACTORI)

Ne putem gîndi la intervenția hipotensiunii arteriale în determinismul unei cefalei, atunci cînd aceasta survine fie la trecerea în clinostatism („cefaleea de pernă" — Păunescu-Podeanu, 1958), fie dimpotrivă, la trecerea în ortostatism (hipotensiunea ortostatică), mai ales cînd cefaleea se însoțește și de scotoame, vîjîituri în urechi, amețeli, palpitații și manifestări presincopale sau chiar sincopale.

Terapia constă în creşterea valorilor tensionale cu ajutorul unui regim igieno-dietetic adecvat, prin combaterea stărilor de oboseală şi de astenie, prin administrarea de *extracte de corticosuprarenală*, respectiv de acetat de dezoxicorticosteron (A.D.C., D.C.A., Cortiron, Percorten, Syncortyl, Cortenil, Decorton) în cure repetate de 10—12 injecţii lunar. Se pot administra cu bune rezultate preparate de *delta fluorohidrocortizon* (preparatul Astonin H Merck), eventual de Aminoethanol, ca preparatele Novadral (Hidroxifenil-aminoethanol-hidroclorid) sau Effortil (Oxifenil-etil-aminoethanol-hidroclorid).

Se asociază preparate de calciu, de fosfor şi vitamine, precum şi tonice generale. Se pare că şi preparatele de Hydergine au acţiune favorabilă, prin efectul de „moderare” a hiperexcitabilităţii sinocarotidiene. Unii recomandă (Botez şi Şerbănescu, 1965) şi stricnină în doze progresive (1—5 mg pe zi) în cure de 10—15 zile lunar. În hipotensiunea ortostatică, pe lîngă Hydergine şi Astonin H, se pot asocia preparate de efedrină şi de benzedrină (Benzedrină, Ortedrin, Phenamin, Phenedrin, Psychoton).

2.4.1.4. CEFALEEA PRIN HIPERTENSIUNE VENOASĂ

Determinată de afecţiuni cardiace decompensate sau de compresiuni pe venele jugulare se rezolvă prin *suprimarea agenţilor cauzali* şi prin *corectarea tulburărilor hemodinamice* (administrarea de tonicardiace, diuretice şi vitamine şi regim igieno-dietetic corespunzător).

2.4.1.5. CEFALEEA DIN ATERO- ŞI ARTERIOSCLEROZA CEREBRALĂ

Apare atît în stadiile avansate ale acestor afecţiuni, cît şi în stadiile precoce, de debut neurastenic ale aterosclerozei cerebrale (Duma şi colab., 1960; Popoviciu şi Grecu, 1967; Popoviciu şi colab., 1969; Popoviciu şi Pascu, 1977). Această cefalee, care nu reacţionează decît prea puţin la *tratamentul analgezic şi sedativ* obişnuit, poate fi bine influenţată printr-o *terapie hipolipemiantă şi cu vasodilatatoare* (Clofibrat, Papaverină, Sadamin, Hydergine, Cosaldon), precum şi prin *regim igieno-dietetic* corespunzător.

2.4.1.6. CEFALEILE DIN AFECŢIUNILE CARDIACE ŞI DIN INSUFICIENŢELE CARDIORESPIRATORII CRONICE

Cefaleile din afecţiunile cardiace şi din insuficienţele cardiorespiratorii cronice, prin tulburări hemodinamice şi hipoxie cerebrală consecutivă, sînt influenţate printr-o *terapie corectă a afecţiunii cardiace, respectiv cardiorespiratorii cauzale.*

2.4.1.7. CEFALEEA ÎN INSUFICIENŢELE CIRCULATORII CEREBRALE (CAROTIDIANĂ, SILVIANĂ, VERTEBROBAZILARĂ)

Este bine cunoscută şi poate să preceadă cu multă vreme instalarea semnelor neurologice majore (hemiplegii, afazii, tulburări de vedere etc.) ale unor atacuri ischemice acute. Această cefalee prodromală poate fi continuă sau intermitentă, cu caracter migrenos sau nemigrenos şi recunoaşterea şi instituirea precoce a unui *tratament vasodilatator şi antiateromatos* poate preveni instalarea unui atac ischemic (Fisher, 1951; Duma şi colab., 1960;

Paillas şi Christophe, 1955 ; Stamatoiu şi colab., 1960 ; Popoviciu şi Pascu, 1977). Se discută mult în literatura ultimilor ani *aporturile terapiei anticoagulante* (Heparină, Trombostop ş.a.) în prevenirea atacurilor ischemice cerebrale din procesele ocluzive ale vaselor cerebrale şi din afecţiunile cardiovasculare emboligene. Există păreri pro- şi contra oportunităţii acestei terapii. Asupra acestei probleme vom reveni în subcapitolul „Tratamentul bolilor vasculare cerebrale”.

Este deci foarte important ca înaintea prescripţiei unui tratament banal analgezic şi sedativ al unei cefalee — socotită de multe ori ca nevrotică — să se facă un minuţios examen neurologic, pentru a se depista adevărata cauză a acesteia. Se subînţelege că în cefaleea din insuficienţele circulatorii cerebrale, tratamentul cefaleei este cel al afecţiunii vasculare cerebrale.

2.4.1.8. CEFALEEA DIN HEMORAGIILE CEREBRALE

Este foarte frecventă, dar de cele mai multe ori se declanşează brusc, violent, odată cu instalarea hemoragiei, după care bolnavul intră în comă. Este totuşi un semn revelator pentru o hemoragie cerebrală, în care desigur *tratamentul trebuie orientat pentru accidentul vascular*. Cefalei deosebit de intense apar în *hemoragiile subarhoidiene*, în care pe lîngă *terapia adecvată* a acestui accident hemoragic se impune şi o *terapie a durerii*, cu analgezice, sedative, depletive şi — eventual — cu puncţii şi mici sustrageri „depletizante” de LCR. Este foarte necesar ca la bolnavii conştienţi să recurgem la moderarea intensităţii cefaleei, a stării de anxietate şi a agitaţiei psihomotorii. Analgezicele preferate sînt aspirina şi alţi derivaţi salicilici, preparatele de fenilbutazonă, codeină, combinaţiile de analgezice (Algocalmin etc.), la care se pot asocia clisme cu cloral hidrat şi preparate de Clorpromazină. Totdeauna se asociază şi terapie deshidratantă, pentru combaterea hipertensiunii intracraniene (Furosemid, Furantril, soluţie glucozată hipertonică 33%, sulfat de magneziu, eventual soluţii de uree şi manitol). Unii autori, ca de pildă Wolff (1963) recomandă tratamentul chirurgical în primele două săptămîni după prima sîngerare, pentru a se evita o a doua hemoragie.

2.4.1.9. CEFALEEA DIN MALFORMAŢIILE CAROTIDIENE NETROMBOZATE (MEGA- SAU DOLICOCAROTIDĂ), ÎN ANEVRISMELE ŞI ÎN ANGIOAMELE CEREBRALE

În cefaleea din *malformaţiile carotidiene netrombozate*, tratamentul este cel al bolii cauzale. Se impune să se diferenţieze cefalalgia din cursul *anevrismelor şi angioamelor nerupte*, faţă de cefaleea care apare în caz de *rupturi sau fisuri ale malformaţiei vasculare*, în aceste ultime eventualităţi fiind vorba de o cefalee provocată în special de hemoragie subarahnoidiană.

Desigur, cefaleea din malformaţiile vasculare intracraniene beneficiază de *tratamentul neurochirurgical al bolii cauzale*, la care se asociază *tratamentul simptomatic* (analgezice uzuale şi sedative).

2.4.1.10. CEFALEEA DIN TROMBOZELE SINUSURILOR VENOASE ŞI ALE VENELOR CEREBRALE

În producerea acestei cefalee concură nu numai suferinţa directă a peretelui venos, cît mai ales tracţiunea asupra sinusurilor şi a celorlalte formaţiuni algosensibile intracraniene, determinată îndeosebi de sindromul de hipertensiune intracraniană. Tratamentul este în primul rînd *etiologic și patogenetic de urgență* (antibiotice adecvate, anticoagulante), la care se asociază *terapia simptomatică* (analgezice, antiflogistice) și *depletivă. Terapia afecțiunii cauzale* (infecție de vecinătate sau de la distanță, avort septic, infecție generală) este obligatorie.

2.4.1.11. CEFALEEA BOLNAVILOR CU ARTERITĂ TEMPORALĂ

Cefalalgia din arterita temporală, descrisă de Horton și colab. (1934, citați de Wolff, 1963), se pare că nu este chiar așa de rară, după cum au relatat Botez și Șerbănescu (1965).

Contextul clinic particular (cefalee pulsatilă uni- sau bilaterală, cu localizare fronto-temporală, exacerbată de eforturi, de aplecările capului și de clinostatism și însoțite de turgescență „pulsatilă" a arterelor temporale superficiale și de multe ori și de alte fenomene cerebrale și chiar coronariene) permite diagnosticul și terapia, care implică: a) tratamentul analgezic cu preparate îndeosebi de fenilbutazonă și de acid salicilic; b) ACTH și Cortizon în doze mari (Appenzeller, 1974); c) blocaj novocainic al arterelor temporale superficiale; d) tratament chirurgical (singurul eficace în ultimă instanță) cu secționarea chirurgicală și extirparea arterelor temporale superficiale.

2.4.1.12. CEFALEEA DIN PERIARTERITA NODOASĂ

Rezultat al leziunilor vasculare cerebrale, se *tratează simptomatic*, pe lîngă o medicație *cortizonică* (dacă permite contextul clinic), *vasodilatatoare și hipotensoare.*

2.4.2. CEFALEEA DIN BOLILE INFECȚIOASE GENERALE

Febra tifoidă, gripa, tifosul exantematic, malaria, mononucleoza infecțioasă, hepatita epidemică, diverse febre eruptive, infecții herpetice etc., beneficiază de o *terapie simptomatică* asociată *tratamentului antiinfecțios* al bolii de bază.

2.4.3. CEFALEEA DIN AFECȚIUNILE INFLAMATORII INTRACRANIENE

Meningite, meningoencefalite, encefalite beneficiază de asemenea de un tratament *simptomatic* asociat *terapiei antiinfecțioase* corespunzătoare germenului generator, respectiv *terapiei antiflogistice și cortizonice*. În unele cazuri este necesară administrarea de *depletive*, pentru combaterea sindromului de hipertensiune intracraniană.

2.4.4. CEFALEEA DIN PROCESELE EXPANSIVE INTRACRANIENE

Cefaleea din tumori cerebrale, hematoame intracraniene, abcese cerebrale, metastaze cerebrale etc. nu are totdeauna caractere particulare, dar trebuie să ne gîndim totdeauna și la un proces expansiv intracranian la orice bolnav care se plînge de cefalee, mai ales cînd aceasta se accentuează progresiv și cînd se adaugă și alte semne de hipertensiune intracraniană, precum și semne neurologice de focar (Arseni și Constantinescu, 1972; Bagdasar și Arseni, 1950).

Ca terapie, desigur că doar intervenția chirurgicală este cea indicată, iar pînă la efectuarea acesteia se pot administra analgezice, precum și depletive.

2.4.5. CEFALEELE PROVOCATE DE HIPERTENSIUNEA INTRACRANIANĂ NETUMORALĂ

Cefaleea din arahnoidite, encefalite pseudotumorale, meningite, meningoencefalite beneficiază de *tratament cauzal și simptomatic.*

A) *Tratamentul cauzal*: 1) *Medicamentos.* Se bazează în special pe cure cu ACTH și/sau preparate de Cortizon, în asociere cu antibiotice (Tetracicline). În caz de manifestări de hipertensiune intracraniană se administrează depletive (soluții glucozate hipertonice, Furosemid, Nefrix). 2) Unii recomandă în arahnoidite și *radioterapie* în doze antiinflamatorii. 3) *Tratamentul chirurgical* vizează decompresiunea și debridarea aderențelor și se practică numai în cazurile cu hipertensiune intracraniană și simptome neurologice evolutive.

B) *Tratamentul simptomatic* asociază analgezice (de obicei analgezice-antiinflamatoare de tipul preparatelor salicilice și de fenilbutazonă), sedative și depletive.

2.4.6. CEFALEEA DIN SINDROAMELE DE HIPOTENSIUNE INTRACRANIANĂ

Se știe că îndeosebi după traumatismele craniocerebrale, dar și în alte afecțiuni (meningite, hemoragii meningiene sau intraventriculare, encefalite, lues meningovascular, paralizie generală, puncții rahidiene repetate etc.) se poate instala hipotensiunea intracraniană (colapsul cerebroventricular). Aceasta este produsă printr-o serie de mecanisme fiziopatologice (Oprescu și Ionescu, 1963): a) deperdiția de LCR consecutivă perforării durei mater (traumatisme, puncții rahidiene repetate); b) scăderea secreției LCR, consecutivă leziunii plexurilor coroide; c) deshidratări ale creierului în urma creșterilor de presiune osmotică a plasmei sanguine; d) scăderea masei sanguine encefalice.

Tratamentul vizează *rehidratarea creierului* prin: a) așezarea bolnavului în poziție declivă; b) administrare de ser fiziologic, de ser glucozat și/sau de soluție Schaltenbrand în perfuzii, precum și pe alte căi; c) ingestia de lichide (în cazul în care deglutiția este posibilă); d) la nevoie, introducerea de ser fiziologic sau de soluție Ringer în ventriculii cerebrali (Vincent și colab., 1947, citați de Botez și Șerbănescu, 1965); e) administrare de preparate cortizonice; f) eventual administrare de plasmă i.v., 200–500 ml pe zi, în doze fracționate (Oprescu și Ionescu, 1963); g) alte mijloace de reechilibrare hidroelectrolitică (prin controlul ionogramei); h) administrarea de extracte de suprarenală (ADC, Cortiron etc.).

2.4.7. CEFALEEA POSTPUNCȚIONALĂ

Se instalează la cîteva ore după puncția lombară, are caracter difuz (cu predominanță occipitală) și se agravează în ortostatism. Recunoaște mai multe *mecanisme fiziopatologice* (Arseni și Constantinescu, 1972; Botez și Șerbănescu, 1965; Brînzei, 1964; Wolff, 1963): a) pierderea prelungită de LCR prin orificiul de scurgere făcut în dura mater de către acul de puncție, deci hipotensiune intracraniană consecutivă; b) vasodilatație intracraniană, în special venoasă, cu edem cerebral; c) tracțiune exercitată de diminuarea relativă de volum a creierului (prin extragerea de lichid) asupra sinusurilor durale și asupra formațiunilor algosensibile de la baza creierului; d) mecanisme neuro-reflexe, prin excitarea receptorilor vegetativi meningomedulari.

Tratament. A) *Profilactic*: a) utilizarea de ace de puncție foarte subțiri, în vederea creării de mici orificii durale; b) evitarea rahicentezelor repetate în aceeași zi; c) menținerea bolnavului în decubit (de obicei ventral) și fără pernă timp de 5—8 ore după puncție; d) administrarea de atropină cu 10—15 minute înainte de puncție. B) *Curativ* (*în caz de instalare a cefaleei*): a) menținerea bolnavului culcat, în repaus, timp de 3—4 zile; b) administrarea de preparate de ADC (zilnic 1 fiolă i.m., cîteva zile); c) administrarea intravenoasă de 10—15 ml apă distilată și cofeină (1/2—1 fiolă) de 2 ori pe zi, sau de soluție Schaltenbrand; d) administrare de analgezice (Aspirină, Algocalmin, Codamin); e) unii recomandă și vitamina PP; f) în caz de contractură musculară („muscle tension headache") se pot face cîteva infiltrații cu novocaină 1% în regiunea occipito-cervicală.

2.4.8. CEFALEEA DIN TRAUMATISMELE CRANIOCEREBRALE

2.4.8.1. CEFALEEA POSTTRAUMATICĂ ACUTĂ

Cefaleea posttraumatică acută (fără modificări organice ale structurilor extra- și intracraniene decelabile clinico-radiologic) beneficiază de: a) repaus la pat 7—10 zile; b) medicație analgezică (Aspirină, Amidopirin, Codeină) și tranchilizante (Meprobamat, Napoton, Diazepam), iar la nevoie hipnotice (Nitrazepam, Hipnogal).

2.4.8.2. CEFALEEA POSTTRAUMATICĂ CRONICĂ

A) Se tratează elementele *nevrozei posttraumatice* cu sedative, tranchilizante și vitaminoterapie, la care se pot asocia infiltrații cu procaină 1% ale zonelor dureroase, fizioterapie (curenți diadinamici și/sau ionizări cu xilină pe zonele dureroase; magnetodiaflux). O metodă mai veche, în parte părăsită, este administrarea intravenoasă de alcool-glucoză (alcool 96% o parte, soluție glucozată 40% trei părți) (Arutiunov, 1955). B) Se tratează *elementele de tip migrenos* (*componenta vasculară a cefaleei posttraumatice*) cu tartrat de ergotamină, Cofedol, Bergonal, eventual cu infiltrații cu procaină ale arterelor superficiale ale capului.

C) *Nevralgiile craniofaciale posttraumatice* (ale ramurilor nervului trigemen ş.a.) se tratează prin modalităţile terapeutice obişnuite ale nevralgiilor. D) Se tratează *leziunile cicatriciale ale scalpului*, eventualele *sindroame de hiper- sau hipotensiune intracraniană şi arahnoidită cerebrală posttraumatică*.

2.4.9. CEFALEEA DIN BOLILE HEMATOLOGICE CU ANEMIE ŞI HIPOXIE CEREBRALĂ (diverse tipuri de anemii, leucemii, afecţiuni ale sistemului reticuloendotelial)

Beneficiază de *tratament de specialitate al bolii cauzale şi de o terapie simptomatică*.

2.4.10. CEFALEEA PRIN CONTRACTURA MUSCULATURII CAPULUI ŞI A GÎTULUI („muscle tension headache")

S-ar datora unei contracturi a muşchilor cervicali, de patogenie diversă (factori psihogeni, conflictuali, leziuni musculare sau radiculare locale, stimulări nociceptive în diferite zone ale capului). Există mai multe *modalităţi terapeutice* : a) medicaţie analgezică obişnuită ; b) tranchilizante şi anxiolitice (Meprobamat, Diazepam, Napoton, Tioridazin) ; c) miorelaxante (Mydocalm, Clorzoxazon) ; d) mecanofizioterapie (masajul muşchilor gîtului şi ai umerilor, radiaţii ultrascurte, ionizări cu novocaină sau xilină, aplicaţii de magnetodiaflux) ; e) infiltraţii locale cu procaină sau xilină 0,5—1% ale nervului Arnold şi în masele musculare nucale şi ale deltoizilor ; f) acupunctură.

2.4.11. CEFALEILE PSIHOGENE

Sînt extrem de frecvente, dar numai o urmărire atentă ne dă dreptul să le socotim exclusiv psihogene, prin eliminarea altor cauze. Apar în nevrozele astenice, în nevrozele isterice, în psihastenii, în sindroamele depresive, în debuturile schizofreniei etc.

Tratamentul se *individualizează* în funcţie de forma clinică *de nevroză sau de altă afecţiune psihică* (Predescu şi colab., 1976), la care se asociază şi o *terapie simptomatică* (analgezice, fizioterapie).

2.4.12. CEFALEEA ÎN AFECŢIUNILE O.R.L.

Este deosebit de frecventă, îndeosebi în sinuzite, în rinitele acute şi cronice, în otite, mastoidite, otomastoidite etc. Consultul specialistului O.R.L. este obligatoriu şi dă verdictul de terapie individualizată.

2.4.13. CEFALEEA ÎN AFECŢIUNILE OFTALMOLOGICE

Cefaleile din conjunctivite, cheratite, irite, iridociclite, glaucom, tulburări de acomodare şi vicii de refracţie cad în competenţa specialistului oftalmolog, după eliminarea unei afecţiuni neurologice.

2.4.14. CEFALEILE DIN AFECŢIUNILE GINECOLOGICE

Cefaleile din metritele acute și cronice, sindroamele dismenoreice, menopauză, hiperfoliculinism pot realmente beneficia de un tratament hormonal și al afecţiunii cauzale, la care este necesar să se asocieze sedative (Bromoval, Pasinal, Diazepam) și analgezicele obișnuite.

2.4.15. CEFALEEA ÎN BOLILE INTERNE

Cefaleile din unele boli interne reumatism acut, boli renale, boli digestive — îndeosebi hepatobiliare — insuficienţe respiratorii cronice, boli de nutriție și metabolice recunosc mecanisme complicate (alergice, toxice, reflexe, vasculare, vaso-motorii etc.) și desigur terapia se adresează *bolii cauzale*, la care se asociază tratamentul *simptomatic*.

2.5. TERAPIA MIGRENEI

2.5.1. SUMAR DE DATE FIZIOPATOLOGICE

Se știe că migrena reprezintă o formă particulară de cefalee, predominant unilaterală, cu apariție paroxistică, cu durată variabilă și cu un remarcabil polimorfism simptomatic, ceea ce a și permis izolarea a numeroase entități clinice de cefalalgii migrenoase : migrena clasică, migrena comună, migrena ,,acompaniată'' în crize de diverse simptome neuropsihice, migrena oftalmoplegică, migrena cu crize ,,înlănțuite'' sau ,,în ciorchine'' (Cluster-headache) și echivalentele migrenoase (migrena abdominală, migrena cu tulburări psihice etc.) (Arseni și Oprescu, 1967 ; Ekbom, 1974 ; Ekbom și De Fine Olivarius, 1974 ; Diamond, 1974 ; Popescu și Ioan, 1977 ; Stoica și Gaspar, 1978). Se mai știe că etiologia migrenelor rămîne, în majoritatea cazurilor neprecizată. Totuși, într-un număr redus de cazuri pot fi decelate diverse procese cerebrale, îndeosebi vasculare (anevrisme și angioame) sau alte procese patologice, ca de pildă tumori carcinoide sau feocromocitoame (Diamond, 1974). Avînd în vedere faptul că în unele forme de migrenă, în special în cele oftalmoplegice, s-au putut găsi necropsic mici tumorete localizate în vecinătatea emergenței nervului oculomotor comun, s-a admis pentru explicarea crizelor migrenoase, existența unor spine iritative oculte (Aring, 1974 ; Bruetman, 1974 ; Ekbom și De Fine Olivarius, 1974 ; Kunkel, 1974). S-a discutat mult în literatură relația dintre migrenă și diverse alergene, îndeosebi digestive (trofoalergene) și respiratorii (pneumoalergene). De asemenea, s-au stabilit unele relații între migrenă și epilepsie, pe baza coexistenței ambelor maladii fie la același individ, fie la mai mulți membri din familie, precum și pe baza unor anomalii de tip epileptic depistate la numeroși migrenoși (Stoica și Gaspar, 1978). La multe cazuri sînt incontestabile relațiile migrenei cu unii factori endocrini (debutul crizelor la pubertate, modificările acestora în timpul gestației și al menopauzei, exacerbarea crizelor în pericadele menstruale). De asemenea, este incontestabil rolul unor tulburări vasculare în migrena hemiplegică și în migrena ,,bazilară“ (termen impropriu, n.n.), în care contextul clinic permite afirmarea suferințelor vasculare prin diverse procese patologice (ateroscleroză, arterioscleroză, insuficiențe circulatorii cerebrale prin factori hemodinamici etc.) (Botez și Șerbănescu, 1965; Popoviciu și Pascu, 1977).

Numeroase cercetări clinice și experimentale au arătat că „atacul“ de migrenă se caracterizează prin trei stări funcționale vasomotorii la nivelul ramurilor arteriale cranio-meningo-cerebrale și al patului venos cerebromeningeal tributar sistemului jugular, după cum urmează: 1) Debutul crizei migrenoase, corespunzător fazei prodromale, corespunde unei vasoconstricții a ramurilor arteriale și a arteriolelor cerebrale superficiale, care prin realizarea unui anumit grad de hipoxie cerebrală zonală antrenează punerea în scenă a semnelor prodromale. 2) Faza următoare, de exacerbare a cefalalgiei, se pare că are ca substrat un mecanism specific de tipul vasodilatației, interesînd atît arterele, cît și venele și constituind cauza durerilor violente. Existența acestei vasodilatații, îndeosebi venoase, este întărită de o serie de observații, în sensul că manevra compresiunii jugulare (care jenează circulația de întoarcere venoasă și crește presiunea vasculară intracraniană), precum și manevra Valsalva amplifică în mod net algiile migrenoase. De fapt, aceste două probe ar putea fi utilizate pentru diferențierea cefaleilor de origine intracraniană de cele de origine extracraniană (Bruetman, 1974; Scherrill, 1974). Dealtfel, s-a dovedit (Mac Naughton, 1963; Wolff, 1963) un paralelism între acțiunea vasoconstrictoare a tartratului de ergotamină și diminuarea sau dispariția crizelor migrenoase. 3) În ultima fază (de estompare a crizei) vasodilatația este urmată de o edemațiere infiltrativă a peretelui vascular, iar cînd acest proces persistă, se pot instala fenomene de edem cerebral mai mult sau mai puțin extins, responsabil de apariția simptomelor de acompaniament.

Modificările umorale din cursul crizelor migrenoase sînt încă incerte. S-a arătat totuși că în timpul atacului migrenos, respectiv al turgescenței venoase, saturația în oxigen a sîngelui venos este apropiată de cea a sîngelui arterial, în comparație cu marile diferențe din perioadele de acalmie. Aceste observații au condus la supoziția deschiderii unor „șunturi“ arterio-venoase, prin care s-ar facilita angajarea unei cantități de sînge arterial, direct în sistemul venos. S-a mai sugerat că la originea fenomenului de vasodilatație din faza de exacerbare a cefaleei ar sta o „acțiune de sens invers“ a adrenalinei la nivelul arterelor cranio-encefalice (Rothlin și colab., 1951, citați de Pluvinage, 1972). S-a mai atribuit vasodilatația și unei eliberări crescute de histamină și de serotonină în plasmă (Curran și colab., 1965, citați de Aring, 1974; Scherrill, 1974). Clasica cefalalgie „histaminică” descrisă de Horton în 1941 (cu numeroasele sale denumiri: sindromul Horton, cefalalgia histaminică, eritroprosopalgia, nevralgia migrenoasă Harris, eritromelalgia capului Horton, faciocefalalgia „autonomă” după Appenzeller sau, mai nou — „cefaleea în ciorchine” — „cluster headache”) a fost socotită ca o formă particulară de cefalee vasculară, strict localizată unilateral, mai accentuată fronto-orbitar, apărînd în crize succesive și de scurtă durată. Deși Horton (1941, citat de Appenzeller, 1976) a atribuit durerea din această formă de migrenă unei sensibilități a vaselor la histamină, există unele dubii asupra acesteia (Wolff, 1963). În realitate, sensibilitatea la histamină nu poate explica natura episodică și localizată a atacurilor (Appenzeller, 1976). Dealtfel, raportările eficacității terapeutice a procedeelor de desensibilizare la histamină nu au fost confirmate (Wolff, 1963; Appenzeller, 1976).

S-a mai arătat că injectarea de prostaglandine, precum și ingestia orală de tiramină pot declanșa crize cefalalgice la subiecții susceptibili (Sherrill, 1974). În LCR s-a evidențiat apariția crescută de catecolamine (Kimball și colab., 1960, citați de Kunkel, 1974 și de Stoica și Gașpar, 1978), a unei enzime, care ar contribui la generarea de kininpolipeptide cu efecte vasodilatatoare (Chapman și Wolff, 1959, citați de Fanchamps, 1975), precum și a unei substanțe cu acțiune similară cu cea a acetilcolinei, responsabilă de simptomele parasimpatice (Kunkel, 1959, citat de Fanchamps, 1975).

Appenzeller (1975) și Sicuteri (1976) au arătat că există unele anomalii în metabolismul serotoninei (5-HT) la bolnavii migrenoși. De pildă, preparatul de Methysergide, care este un antagonist periferic al 5-HT a fost utilizat cu succes în tratamentul migrenei și efectul favorabil al preparatelor de Methysergide s-ar putea atribui unui blocaj competitiv al receptorilor serotoninei din peretele vascular (Cyermek, 1966, citat de Appenzeller, 1975, Friedman și Elkind, 1963, citați de Ekbom, 1969), în schimb cu stimularea receptorilor serotoninici centrali din nucleii rafeului (Martin și Eades, 1970, citați de Appenzeller). Tot Appenzeller (1975) și Sicuteri (1976) au citat unele cercetări (Sandler și colab., 1974), care au sugerat că tiramina și feniletilamina ar putea să declanșeze crize de migrenă la indivizii susceptibili, care prezintă și un deficit de MAO atît pentru feniletilamină, cît și pentru tiramină. Probabil la migrenoși ar fi deficient tipul B de MAO. Deficitul de MAO ar tinde să reducă ,,turnover''-ul serotoninei cerebrale. Appenzeller (1975) a sugerat că o acumulare de niveluri critice de substanțe active în creier, datorită descreșterii MAO ar putea să precipite atacul de migrenă. Precursorul serotoninei, L-5-hidroxitriptofanul (L-5HTP) ar putea fi eficace în prevenirea aurei migrenei. S-ar putea ca atacurile de migrenă să fie inhibate sau declanșate prin droguri care alterează ,,coeficientele de ardere'' ale neuronilor rafeului, care afectează central monoaminele, sau inhibă receptorii serotoninici postsinaptici (Appenzeller, 1975).

Sicuteri (1967, citat de Lechin, 1977), Sicuteri (1976) precum și Lechin (1977) au arătat că serotonina, histamina, catecolaminele, bradikinina și alte substanțe umorale pot fi implicate în geneza simptomelor migrenoase.

Recent, Marshall (1974) a arătat că nu există nici un dubiu că atacul însuși este însoțit de modificări în arterele intra- și extracraniene (inițială vasoconstricție, urmată de vasodilatație), evidențiabile și arteriografic (Dukes și Veith, 1964, citați de Marshall; Ekbom, 1970, 1974), precum și prin măsurări ale coeficienților de perfuzie corticală prin inhalarea de Xe^{133} (O'Brien, 1967; Skinhoj și Paulson, 1969, citați de Marshall, 1974). Aceste dereglări ale debitului circulator cerebral s-ar putea datora și unei hiperactivități a nervilor adrenergici care inervează vasele cerebrale, precum și intervenției prostaglandinelor F_2 și E, cu rol în eliberarea de noradrenalină (Starke, 1971; Gilmore și colab., 1968, citați de Marshall, 1974). Ar fi posibilă și intervenția unor hormoni steroizi și a 5-hidroxitriptaminei (Fozard și Schneider, 1972) în modificările reactivității vaselor cerebrale. Ingvar (1974) a arătat că ar fi posibil ca în timpul fazei vasoconstrictive a migrenei să existe o sensibilitate anormală a unor ,,segmente'' ale vaselor cerebrale la unii factori umorali fiziologici și o insensibilitate la CO_2, care este cel mai activ vasodilatator cerebral cunoscut. Ingvar (1974) a accentuat pericolul pe care poate să-l joace vasoconstricţia (printr-un fenomen de ,,steal'' dinspre zona ischemiată înspre alte regiuni) în infarctarea ţesutului cerebral situat distal faţă de această vasoconstricţie.

Ekbom (1970), precum şi Horton (1961, citat de Ekbom, 1970), Dalsgaard-Nielsen (1949, 1951, citat de Ekbom) şi alţii au demonstrat că există o serie de teste de provocare a atacurilor migrenei ,,în ciorchine''. Printre acestea, se situează testele prin administrarea subcutană de histamină, prin administrarea sublinguală sau percutană de nitroglicerină (1,3 mg), prin administrarea de noradrenalină, precum şi prin stimulare atît simpatică, cît şi vagală.

Sicuteri (1976) a emis ipoteza că migrena reprezintă o ,,disnocicepţie'' centrală biochimică. În noua accepţiune a lui Sicuteri, durerea este expresia funcţiei fiziologice a ,,nocicepţiei''. Percepţia durerii poate fi normală (,,eunocicepţie'') sau anormală (,,disnocicepţie''). Disnociceptorii sînt subiecţi cu vulnerabilitate particulară la durere. Această situaţie intensifică percepţia stimulilor dureroşi, sau ,,creează'' stimuli dureroşi care de obicei nu sînt algoproductivi. Disnocicepţia poate să creeze senzaţii dureroase chiar în absenţa unui stimul. După Sicuteri (1976), senzaţia normală de durere pare să fie rezultatul final a două fenomene opuse: ,,input''-ul senzorial la cortex şi un mecanism modulator capabil să inhibe acelaşi ,,input'' senzorial. Mecanismul central al percepţiei durerii ar include mai multe procese, ca de pildă transmisia, inhibiţia şi integrarea cu alte funcţii (mişcare, funcţie autonomă, vocalizare ş.a.). Neurotransmiţătorii sînt implicaţi în toate aceste procese. Monoaminele (în special serotonina şi dopamina) par să fie implicate, după Sicuteri, în percepţia centrală a durerii. Serotonina s-a dovedit a fi un ,,neurotransmitter'' modulator al durerii (,,pain-modulating''). S-a emis ipoteza că deficienţa serotoninei cerebrale facilitează durerea atît la animale, cît şi la om. S-a demonstrat la animale că paraclorofenilalanina (PCPA), care provoacă o depleţie de serotonină, produce o creştere a iritabilităţii acestora (Koe şi Weisman, 1966; Tenen şi colab., 1971, citaţi de Sicuteri, 1976), ca urmare a scăderii pragului la durere. Această hipersensibilitate dureroasă la animalele tratate cu PCPA s-a corelat cu deficienţa serotoninei cerebrale. S-a emis ipoteza că serotonina este un inhibitor central al sensibilităţii dureroase. Administrarea sistemică de serotonină, care nu trece prin bariera hemato-encefalică, nu corectează această hipersensibilitate la durere, în schimb hidroxitriptofanul, care trece bariera, a fost capabil s-o corecteze. Microleziuni ale bandeletei mediale a telencefalului, care scad la şoareci concentraţia cerebrală de serotonină şi care pot fi echivalente cu nişte ,,denervări centrale'' fac ca aceste animale să devină hipersensibile la şocuri electrice (Harvey şi Lints, 1965, citaţi de Sicuteri, 1976). S-a stabilit o potenţare a acţiunii analgezice a unor preparate opiacee prin creşterea concentraţiei cerebrale de serotonină, inclusiv prin stimulări mezencefalice (Buchel şi colab., 1958; Samanin şi Valzelli, 1971, citaţi de Sicuteri, 1976). În schimb, leziuni ale nucleilor rafeului, care produc depleţia de serotonină, reduc considerabil analgezia morfinică (Samanin şi colab., 1970, citaţi de Sicuteri, 1976).

Rolul dopaminei şi al noradrenalinei în percepţia durerii a fost demonstrat în ultimii ani, scăderea acestora crescînd sensibilitatea la stimuli dureroşi (Carrol şi Sharp, 1972, citaţi de Sicuteri, 1976). La bolnavii suferind de migrenă esențială, depresia pragului durerii se manifestă prin cefalee cronică zilnică. La disnociceptori, nivelurile monoaminelor fluctuează mai puțin rapid decît la subiecții normali. În consecință, aceștia sînt victime ale unor crize dureroase explozive, cum sînt crizele migrenoase, cînd modificările sînt rapide și de o mare intensitate și sînt victime ale unor cefalei cronice, cînd nivelurile monoaminelor sînt coborîte, dar relativ stabile.

Cefaleea ,,spontană" este, după unii (Sicuteri, 1976), o anomalie tipică a ritmurilor biologice, asociată cu ,,percepția" de durere, legată tot de variațiile circadiene ale monoaminelor, îndeosebi ale serotoninei. În multe cazuri, ritmul apare independent de factori endogeni sau exogeni. S-a apreciat că, similar cu alte ritmuri, și ,,ritmul nociceptiv" poate fi afectat de situații care influențează concentrația de monoamine cerebrale. Astfel de situații apar adesea în mod ritmic (ca de pildă în timpul ciclurilor menstruale, sau la sfîrșitul unei săptămîni de lucru — ,,week-end headache"). Există o serie de factori precipitanți (febra, stress-urile emoționale etc.), or se știe că stările de tensiune psihică modifică ,,turnover"-ul monoaminelor cerebrale (Schildkraut și Kety, 1967, citați de Sicuteri, 1976) și agravează o disnocicepție latentă.

Se știe că teoria clasică, vasculară, a migrenei a atribuit durerea unei vasodilatații provocate de febră. Or, Sicuteri (1969, 1976) a demonstrat că substanțele pirogene nu acționează numai prin acțiunea asupra sistemului kininogen-kinină, cu rol asupra receptorilor senzitivi la durere, ci îndeosebi prin acțiunea substanțelor pirogene asupra mecanismelor cerebrale, în special asupra serotoninei (,,turnover"-ul monoaminelor hipotalamice). Triptofanul și 5-hidroxitriptofanul administrați la bolnavi depresivi au corectat deficiența de serotonină, ameliorînd atît depresia, cît și cefaleea (Sicuteri, 1976).

Relația dintre somn și cefaleea nocturnă sau matinală sugerează argumente în plus în favoarea teoriei monoaminice a migrenei (Sicuteri, 1976), ținînd seama de strînsele relații dintre diversele faze și tipuri de somn și monoaminele cerebrale (Jouvet, 1969, Pujol și colab., 1969, Hartman și colab., 1971 și alții, citați de Popoviciu și colab., 1978). Migrena de ,,foame" se pare că nu ar fi determinată numai de hipoglicemie, ci și de scăderea sintezei de serotonină în perioadele de ,,post" (Perez-Cruet și colab., 1972, citați de Sicuteri, 1976). Referitor la migrenele ,,hormonale" se pare că și acestea sînt provocate nu numai prin anomaliile de secreție ale estrogenilor și ale progesteronei, ci și prin acțiunea acestor hormoni asupra monoaminelor cerebrale, respectiv cu scăderea îndeosebi a serotoninei (Tonge și Greengrass, 1971 ; Meyerson, 1964 — citați de Sicuteri, 1976). Nu se știe dacă tulburarea de ,,neurotransmitter" la disnociceptori este sau nu legată de structuri cerebrale specializate pentru percepția durerii. Ar putea fi afectați și neuronii monoaminergici învecinați, ceea ce ar explica unele fenomene asociate (grețuri, vărsături, succesiune de vasoconstricție-vasodilatație, senzațiile de rece sau de căldură, febra, frisoanele, tulburările de somn și de vise) în migrenă, și, în măsură mai mică, în cefaleea cronică zilnică (habituală). În timpul atacurilor de migrenă apare și o constantă stare de depresie, ceea ce ar indica faptul că ,,dezordinea monoaminică" se extinde și la structurile nervoase care deservesc afectivitatea. Se creează cercuri vicioase între migrenă și nevroza indusă de durere, care se influențează reciproc.

Sicuteri (1976) a emis ipoteza că dacă durerea în migrena esențială este ,,centrală'', patofiziologia ei trebuie să fie substructurală sau ,,chimică'' și conformă cu conceptul de ,,leziune biochimică'' emis de Peters (1963). Durerea este transmisă printr-un sistem polisinaptic în care sînt implicate noradrenalina, acetilcolina, 5-hidroxitriptamina și dopamina. Ca atare, Sicuteri (1976) a formulat presupunerea că migrena esențială ar fi ,,manifestarea unei disfuncții centrale biochimice congenitale de percepție a durerii''.

Farmacologia cefaleei în general și a migrenei în special a înregistrat reale progrese, iar răspunsul neobișnuit al disnociceptorilor la unele substanțe a furnizat o importantă sursă de noi ipoteze (Sicuteri, 1976). De pildă, capacitatea nitroglicerinei și a rezerpinei de precipitare a atacurilor a fost explicată prin vasodilatație și aceasta a oferit un suport destul de valid pentru teoria vasculară. Totuși, s-a arătat că infimele cantități de rezerpină (1 mcg/kgc. i.v.), care provoacă un atac de migrenă, exclud (după Sicuteri, 1976) un mecanism direct vascular și ne îndreaptă atenția spre ,,turnover''-ul monoaminelor cerebrale. Proprietatea vasoconstrictoare a ergotaminei ne apare cea mai convingătoare în afirmarea vasodilatației ca mecanism al crizelor migrenoase. Totuși, Sicuteri (1976) a arătat că ergotamina este capabilă să întrerupă o cefalee migrenoasă în cantități ne-vasoactive, care însă sînt suficiente doar ca să altereze ,,turnover''-ul monoaminic. Preparatele de Methysergide sînt puternici agenți antiserotoninici. Totuși, în doze terapeutice, acestea se pare că sînt droguri serotonin-facilitatoare, sau agenți proserotoninici la om (Sicuteri, 1976).

Ergotamina, care din punct de vedere istoric este primul antagonist al serotoninei, în doze anti-migrenoase manifestă o acțiune de potențare a serotoninei. Preparatul de LSD-25 provoacă inițial un antagonism față de serotonină și mai tîrziu o potențare a acesteia. Ca atare, Sicuteri (1976) a afirmat că dacă durerea în migrena esențială este de origine centrală și corelată cu o deficiență de serotonină, facilitarea serotoninei de către Methysergide, ergotamină și LSD-25 sugerează o nouă modalitate de acțiune a acestor droguri. Deficiența serotoninei cerebrale și a altor ,,neurotransmitter''-i ar putea să rezulte dintr-o ,,supersensibilitate'' de ,,denervare'' centrală (Sicuteri, 1976, Harvey și Lints, 1965, citați de Sicuteri, 1976) ceea ce ar explica acțiunea precursorilor monoaminelor, ca de pildă L-Dopa, 5-HTP, psylocibin și LSD-25. O stare cronică de ,,supersensibilitate'' ar putea explica acțiunea paradoxală a precursorilor monoaminelor (5-HTP și L-Dopa), care agravează migrena în administrarea acută, dar care pot ameliora cefaleea în cursul administrării cronice.

Friedman (1968) și Raffaeli și Menon (1975) au apreciat că migrena, prin contextul de semne clinice și EEG pe care le întrunește, ar putea să fie explicată printr-o disfuncție a sistemului limbic.

2.5.2. PRINCIPII TERAPEUTICE

2.5.2.1. PRINCIPII GENERALE

Tratamentul migrenelor, departe de a oferi la ora actuală rezolvări favorabile în toate cazurile, se bazează pe următoarele *principii generale* : să fie aplicat cît mai precoce, să fie cît mai eficient posibil, să fie bine individualizat și să țină seama de ,,experiența personală'' a fiecărui migrenos asupra particularităților bolii sale. Din aceste cîteva principii rezultă că în terapia crizelor migrenoase nu există ,,rețete universal valabile'' (Stoica și Gașpar, 1978). De asemenea, trebuie să se țină seama de recomandarea majorității practicienilor asupra efectuării unei medicații sistematice și în perioadele intercritice, în scop preventiv. Această recomandare este justificată îndeosebi în cazurile de migrene cu crize frecvente, sau cu oarecare periodicitate în apariția acestora (Fanchamps, 1975 ; Pluvinage, 1972 ; Popescu și Ioan, 1977). În opinia lui Fanchamps (1975) și a lui Sicuteri (1976) se preconizează un tratament multidirecțional, care să vizeze : reechilibrarea tonusului vascular, redresarea echilibrului serotoninei, al histaminei și al plasmokinei, amendarea grețurilor și a vărsăturilor, precum și reechilibrarea psihică.

2.5.2.2. PRINCIPALELE SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE UTILIZATE

I. **Alcaloizii de secale cornutum (derivații de Ergot)** prezintă cea mai largă utilizare și cuprind două grupe mari : A) Alcaloizii cu structură aminoacidică : ergotamina și grupa ergotoxinei. B) Alcaloizii aminici : dietilamina acidului lisergic (Deseril).

A) *Alcaloizii cu structură aminoacidică.* 1) *Ergotamina.* Derivații de ergotamină, pe lîngă acțiunile ocitocice nedorite, au o serie de avantaje terapeutice în migrene : rezultatele bune, dozele terapeutice perfect tolerate, fără incidente sau accidente (1—5 mg pe cale orală ; 0,5—2 mg pe cale parenterală) și perioadă de latență scurtă (30—60 minute — pe cale orală ; 15—30 minute — pe cale parenterală).

Se pare că acțiunea principală antimigrenoasă a acestor preparate se bazează pe efectul vasoconstrictor asupra vaselor cerebrale și ale durei mater și pe restabilirea unui echilibru vasomotor. Nu se explică, totuși, prin aceste efecte, dispariția unor manifestări asociate durerii migrenoase (paresteziile, parezele, scotoamele etc.), care se pare că totuși sînt produse prin vasoconstricție arterială în teritorii limitate.

Se pare că aceste preparate exercită, dimpotrivă, o vasodilatație pe marile trunchiuri arteriale. Efectul terapeutic s-ar datori în mod prioritar acțiunii asupra capilarelor, în sensul că ele deschid numeroase capilare și închid șunturile arterio-venoase care se produc în faza a doua, de vasodilatație.

a) *Tartratul de ergotamină* este cel mai bine cunoscut și cel mai larg utilizat (Fanchamps, 1975 ; Ekbom, 1969, 1970, 1971, 1974 ; Edmeads, 1973 ; Popescu și Ioan, 1977 ; Stoica și Gaspar, 1978, Wolff, 1963). Este comercializat sub denumirea de *Gynergène* (fiole de 0,5 mg, soluție și drajeuri de 0,5 mg). Dozele uzuale sînt de 1—2 fiole subcutanat sau i.m. (uneori și i.v.), de 40—60 picături sau 2—4 drajeuri pe zi, în funcție de intensitatea și frecvența crizelor. Edmeads (1973) a arătat că de fapt dozele optime de tartrat de ergotamină la adulți sînt următoarele : 1—2 mg (doza de atac) pe cale orală, sublinguală sau rectală (putînd ajunge pînă la 6—12 mg pe zi), iar pe cale parenterală, 0,25—0,50 mg (respectiv 1,5—4 mg pe zi), în inhalație prin aerosoli, 1/3 mg timp de 5 minute la fiecare criză (respectiv 2—3 mg pe zi, putîndu-se face 6—12 inhalații pe zi). Momentul optim pentru administrare este în prima fază (de vasoconstricție), a cărei durată corespunde, în general, cu perioada de latență a ergotaminei administrată peroral sau sublingual. Dacă se depășesc aceste momente, dozele necesare pentru eficiență trebuie să fie mult mai mari, iar în faza de edem, medicația ergotaminică este ineficace.

b) *Asocierea de Gynergène-cofeină* este preferabilă, datorită acțiunii mai rapide, deși are inconvenientul de a produce tahicardie, stări de anxietate și insomnii. S-a crezut inițial că, de fapt, cofeina acționează favorabil în migrene prin vasodilatație (pe bază de mecanism musculotrop vascular). Abia în era explorărilor radioizotopice ale circulației cerebrale s-a putut verifica faptul că sub influența cofeinei se produce scăderea debitului circulator cerebral, drept urmare a creșterii rezistenței vasculare cerebrale. Consecutiv se realizează și scăderea presiunii LCR. Cofeina acționează favorabil în migrene și prin alte mecanisme : creșterea permeabilității membranei celulare, cu pătrunderea consecutivă în celula nervoasă a unor cantități mai mari de substanțe asociate (ergotamină, analgezice) ; stimularea oxigenării cerebrale (prin creșterea amplitudinilor mișcărilor respiratorii și a minut-volumului respirator).

Se pot folosi următoarele *preparate* : *Cofedol* drajeuri (1 mg ergotamină și 100 mg cofeină) ; *Cofergot* drajeuri (1 mg Gynergène și 100 mg cofeină, respectiv 0,5 mg ergotamină și 25 mg cofeină) ; *Cofergot P.R.* în drajeuri (1 mg ergotamină, 100 mg cofeină, 0,125 mg extract de belladona și 50 mg butalbarbital) sau supozitoare (cu aceleași doze de cofeină, dar ergotamină, belladonă și barbituric în doze duble față de drajeuri). Alte preparate similare: Ergofein, Ergofin, Secadol.

2) *Dihidroergotamina* are, din punct de vedere farmacodinamic, o acțiune simpaticolitică (vasoconstrictoare, îndeosebi cerebrală) de aproximativ cinci ori mai mare față de ergotamină și toxicitate și efecte secundare (ocitocice și emetizante) mult mai mici. La fel, acțiunea reglatoare asupra centrilor vasomotori este mult superioară în doze terapeutice, iar deprimarea centrilor termoreglatori este mai mică, în comparație cu ergotamina. Se pot utiliza următoarele *preparate* : Dihydergot, sub trei forme : soluție pentru administrare orală (2 mg/ml, 1 ml = 20 pic.) ; drajeuri de 1 mg și de 2,5 mg ; soluție injectabilă (i.m. și i.v.) în fiole de 1 ml (1 mg substanță activă).

Dihidroergotamina poate fi utilizată atît în terapia terenului migrenos, cît și a crizelor de migrenă. Cu scop profilactic (atacarea terenului migrenos) se preferă calea orală (20—30 pic. de 2—3 ori pe zi, 2—3 săptămîni pe lună, în cure de cîteva luni). Pentru suprimarea crizei de migrenă instalată se recurge, de preferință, la calea parenterală, cît mai rapid.

3) *Alcaloizii dihidrogenați din grupa ergotoxinei* cuprind trei principii active : ergocristina, ergocriptina și ergocornina, ale căror acțiuni sînt asemănătoare. Astfel, au acțiune simpaticolitică și adrenolitică importantă, acțiune sedativă și deprimantă asupra centrilor vasomotori subcorticali, acțiune favorabilă asupra metabolismului celulei nervoase cerebrale, precum și de suprimare a răspunsurilor vasculare la diferiți factori de stress. Nu produc efecte secundare nedorite (grețuri, vărsături, dureri abdominale, scăderea apetitului). *Preparatele* utilizate (care conțin asocierea în părți egale a celor trei alcaloizi hidrogenați : dihidroergocristina, dihidroergocriptina și dihidroergocornina) sînt : *Hydergine*, *Redergin*, *Redergam*, *DH-Ergotoxin*. Acestea se prezintă sub formă de comprimate sau drajeuri de 1,5 mg și sub formă de soluție 0,1% în flacoane de 15 ml, 1 ml = 20 picături (pentru administrare orală), comprimate de 0,25 mg (pentru administrare sublinguală,

doza zilnică : 0,75—1 mg) și sub formă de fiole de 1 ml (conținînd 0,3 mg) pentru administrare subcutanată, intramusculară sau intravenoasă în perfuzii. În cazuri grave (arteriopatii periferice cu gangrenă) se poate administra și intraarterial.

Acțiunea vasculară a preparatelor de Hydergine este de tip adrenolitic și simpaticolitic, fiind de fapt substanțe inhibitorii ale receptorilor α-adrenergici, motiv pentru care se pot utiliza și în tratamentul hipertensiunii arteriale și al arteriopatiilor obliterante. Au acțiune de stabilizare vasomotorie și de protecție împotriva reacțiilor cardiovasculare care apar în condiții de stress, obținîndu-se un eficient control al variațiilor tensionale produse de diversele forme de stress (chimic, traumatic, fizic, neuropsihic ș.a.). Remarcabila acțiune antimigrenoasă a alcaloizilor dihidrogenați se bazează pe creșterea debitului sanguin cerebral și scăderea rezistenței vasculare la fluxul sanguin (Bircher și Cerletti, 1949 ; Kaufmann, 1963). Cercetări arteriografice seriate au demonstrat capacitatea preparatelor de Hydergine de a preveni și de a suprima spasmele arteriale, iar investigații cu radioizotopi și reoencefalografice au confirmat aceste proprietăți spasmolitice și de creștere a debitului circulator cerebral (cu 35—40%) (Géraud și colab., 1968). S-a putut demonstra că reacțiile vasomotorii cerebrale produse de alcaloizii dihidrogenați ai ergotoxinei sînt consecutive acțiunii a trei factori : a) scăderea rezistenței vaselor cerebrale la fluxul sanguin, ceea ce permite facilitarea scurgerii sîngelui prin capilare ; b) diminuarea (pînă la suprimare) a turgescenței edematoase a ramificațiilor astrocitului, care deține o funcție ,,cheie'' în relația neuron-capilar sanguin cerebral și în bariera hemato-encefalică. Se știe că pentru a-și îndeplini funcțiile de ,,interstițiu celular", astrocitul trebuie să vină în contact foarte intim și pe o largă suprafață cu neuronul și cu capilarul sanguin, pe de o parte, iar cu LCR, pe de altă parte. S-a dovedit că aproximativ 75% din suprafața neuronilor și pînă la 90% din suprafața pereților capilarelor sanguine sînt acoperite de ramificațiile și prelungirile astrocitului (Wolff, 1970). În bolile vasculare cerebrale suferă toate aceste trei compartimente (neuronul, capilarul și astrocitul). Suferința astrocitului se evidențiază microscopic prin remarcabila sa tumefiere, care are drept consecință strangularea capilarelor și a neuronului ; c) suferința celulei nervoase, consecutivă hipoxiei realizate prin strangularea sa de către astroglie. Această suferință hipoxică a celulei nervoase are ca substrat biochimic scăderea concentrației în neuron a succinildehidrogenazei (prin diminuarea metabolismului oxidativ), creșterea depozitelor de glucide, îndeosebi de glicogen (prin mecanism compensator-reactiv al celulei la perturbarea tranzitorie a activității de transfer a astrocitului) și scăderea activității monoaminoxidazelor, precum și a monoaminelor, îndeosebi a serotoninei (Géraud și colab., 1968 ; Emmenegger și Meier-Ruge, 1968 ; Sicuteri, 1976). S-a constatat că toate aceste modificări sînt influențate favorabil prin administrarea de Hydergine, prin mecanisme multiple, printre care se situează și creșterea consumului de oxigen de către parenchimul nervos, care este mult scăzut în timpul atacului migrenos. Dealtfel, odată cu consumul de oxigen se ameliorează și debitul sanguin, precum și diferența arteriovenoasă a concentrației oxigenului. Terapia cu Hydergine ameliorează sau asigură chiar dispariția și a altor simptome de acompaniament (tulburările de vedere, tulburările acustico-vestibulare ș.a.) prin ameliorarea circulației în teritoriul arterial vertebro-bazilar și prin acțiunea directă asupra centrilor vasomotori.

Preparatele de Hydergine exercită și alte acțiuni, care converg în combaterea atacurilor migrenoase : acțiunea sedativă și de potențare a barbituricelor, a neurolepticelor și a analgezicelor ; acțiune adrenolitică și simpaticolitică.

În *criza de migrenă*, alcaloizii dehidrogenați ai complexului ergotoxinic se administrează la începutul crizei (în faza de vasoconstricție) pe cale orală (30—60 picături) sau pe cale sublinguală (1—3 comprimate), pentru a se evita evoluția accesului spre faza de vasodilatație și edem. Dacă acest moment „optim" a fost depășit, se va recurge la calea parenterală, prin administrarea intramusculară sau chiar intravenoasă (eventual în perfuzie), 1—2 fiole de 0,3 mg. Unii autori, printre care și Ekbom (1971), arată că, într-adevăr, cu cît ne aflăm mai tîrziu de momentul declanșării atacului migrenos, cu atît dozele necesare sînt mai mari. Mai mult, se pare că administrate tardiv, preparatele de Hydergine pot prelungi criza de migrenă, prin accentuarea vasodilatației și chiar prin favorizarea edemului cerebral.

În terapia de întreținere (*de combatere a terenului migrenos*) Hyderginul se administrează pe cale orală, 50—60 picături pe zi, în 2—3 prize (după mese). În mod corect, cura durează 3—6 luni (cîte 20 de zile lunar), intercalîndu-se pauze de 2—3 luni (în nici un caz în sezoanele reci și umede).

B) *Alcaloizii aminici de Secale cornutum*. 1) *Methysergide maleat* (sinonime : Deseril, Sansert și UML—491) este un derivat de acid lisergic mult mai activ decît ergotamina, care reduce labilitatea tonusului vascular și mai ales sensibilitatea față de creșterea catecolaminelor din cursul atacului migrenos. Cercetări mai noi (Doepner și Cerletti, 1958, citați de Sicuteri, 1976 ; Fanchamps, 1975 ; Ekbom și De Fine Olivarius, 1971 ; Pluvinage, 1972 ; Sicuteri, 1976 ; Sjaastad și Stensrud, 1971) au arătat că de fapt dietilamina acidului lisergic (Deseril, Sansert și celelalte preparate de Methysergide) este unul dintre cei mai puternici agenți antiserotoninici. S-a constatat în mod curios (Fozard, 1972 ; Sicuteri, 1976) că în doze mici, Methysergide-ul nu inhibă, ci dimpotrivă facilitează activitatea serotoninei. De asemenea, activitățile noradrenalinei și ale adrenalinei sînt potențate de Methysergide (Dalessio și colab., 1961, citați de Sicuteri, 1976, Fozard, 1972).

Dozele medii terapeutice sînt de 2—4 mg pe zi. (Se găsesc în drajeuri de 1 mg și în comprimate de 3 mg — Deseril-retard.) S-a precizat însă că aceste produse dau unele reacții adverse supărătoare (stări vertiginoase, tahicardie, grețuri și vărsături) dacă sînt administrate inițial în doze mari (Ekhom, 1971).

2) *Dietilamida acidului lisergic* (*LSD—25*) a fost folosită de către unii autori (Sicuteri, 1965, 1976) în terapia migrenei, în doze nehalucinogene. Sicuteri (1976) a arătat că are o puternică acțiune antiserotoninică asupra vaselor și asupra altor structuri cerebrale și extracerebrale, producînd, prin efecte îndeosebi centrale, efecte antimigrenoase. Totuși, dacă se administrează în doze halucinogene, facilitează efectele vasospastice ale serotoninei, precum și creșterea serotoninei cerebrale, responsabilă dealtfel și de apariția halucinațiilor (Sicuteri, 1976) ceea ce condamnă acest preparat ca fiind un pericol social și-l face inutilizabil în terapia migrenelor.

II. **Diverse preparate antiserotoninice și agenți antagoniști ai noradrenalinei.** Am amintit anterior importanța care se atribuie astăzi serotoninei în producerea și în intensificarea percepției durerii (Sicuteri, 1976). S-a mai arătat că serotonina produce și contracția musculaturii netede a vaselor precapilare, care are drept consecință deschiderea șunturilor arterio-venoase, cu important rol în declanșarea atacurilor migrenoase. Aceste date, precum și descoperirea altor efecte ale serotoninei ca mediator în numeroase activități neuropsihice și în o serie de procese alergice și inflamatorii, a sugerat utilizarea preparatelor antiserotoninergice în terapia migrenei. Dealtfel și celelalte preparate amintite anterior (alcaloizii din *Secale cornutum*), precum și unii derivați de fenotiazină (promazină, clorpromazină ș.a.) posedă astfel de proprietăți antiserotoninice. Vom prezenta în continuare și alte preparate :

1) *Preparatele de Pizotylin* (Sinonime : Pizotifene, BC—105, Sandomigran, Sandomigrin) posedă puternice efecte antiserotoninice, antihistaminice și mai puțin antiacetilcolinice (Sicuteri, 1976 ; Ekbom, 1969 ; 1971 ; Graham, 1968, citat de Ekbom și De Fine Olivarius, 1971 ; Ryan, 1968, citat de Ekbom, 1971). Posedă și proprietăți de inhibare a eliberării de histamină de către mastocite, precum și de scădere a efectelor asupra permeabilității vasculare generate de către monoamine (Fanchamps, 1975). Se administrează în doze de 1,5—3,5 mg pe zi (în 3 doze), timp de 3—4 luni, cu eficacitate bună atît în profilaxie, cît și în suprimarea atacurilor migrenoase acute. Sicuteri și colab. (1967, citați de Ekbom, 1969) au arătat că aceste preparate potențează efectul ergotaminei, recomandînd asocierea de BC—105 cu ergotamină în unele cazuri de cefalee în „ciorchine" („cluster headache"), iar Ekbom (1969) a recomandat ca acest preparat să fie utilizat în special la acei bolnavi care nu răspund favorabil la preparatele de ergotamină.

2) *Ciproheptadina* (sinonime : Cyproheptadin, Periactin, Peritol) este un puternic antiserotoninic de tip D și antihistaminic, cu bune efecte antimigrenoase, utilizabil în doze de 4 mg pe zi, în 4 doze zilnice (Ekbom și De Fine Olivarius, 1971).

3) *Unele preparate aminice derivate din fenotiazină*, ca de pildă preparatul *Migristène* (Dimetiotazine), acționează favorabil în migrene și în alte cefalei prin acțiunile lor antiserotoninice, antihistaminice, antianafilactice, antiemetice și analgezice. Migristène-ul se administrează în capsule de 20 mg și de 10 mg (20—80 mg pe zi) și în supozitoare de 50 mg (1—2 pe zi, în crize).

4) S-au utilizat și se utilizează și o serie de *preparate și agenți antagoniști ai noradrenalinei*. Amintim că tiramina se pare că precipită atacurile de migrenă (Sjaastad și Stensrud, 1971 ; Sherrill, 1974). Astfel, tiramina eliberează monoamine aromatice endogene, ca de pildă noradrenalina, din terminațiile nervoase simpatice și serotonină din plăcuțele sanguine. Datorită rolului posibil atribuit în ultimii ani tiraminei în precipitarea crizelor de cefalee, s-a recurs și la utilizarea de tiramină și de agenți antagoniști ai noradrenalinei în profilaxia migrenei. De pildă s-a utilizat (Sjaastad și Stensrud, 1971 și Stensrud și Sjaastad, 1976) un nou derivat sintetic de *imidazolină* (Catapresan, cunoscut și sub numele de Clonidine), care este un 2-(2,6-diclorofenilamino)-2-imidazoline hidroclorid) și care are rezultate foarte bune și bune în peste 60% din cazuri în cure prelungite, de 4 pînă la 32 săptămîni, deși este mai ineficient decît preparatele de Methysergide. Acest preparat, pe lîngă efectul vasoreglator, sedativ și hipotensor, acționează prin reducerea efectelor noradrenalinei.

III. **Extractele din radix belladonnae** sînt mai puţin recomandate în terapia migrenelor, deşi se pare că în multe cazuri au acţiuni deosebit de favorabile, îndeosebi în combaterea paroxismelor (Stoica şi Gaşpar, 1978).

1) *Bergonalul* (Bergonal, Belergon, Bellergal, Bellaspon, Bellacorn ş.a.) este un bun antimigrenos, prin efectele sale antispastice, sedative centrale, anticolinergice şi simpaticolitice, avînd în vedere că întruneşte o combinaţie de alcaloizi de secară cornută, belladonă şi fenobarbital. Este eficace îndeosebi în primele două faze ale crizei de migrenă şi în „echivalenţele" migrenoase, 2—4 drajeuri pe zi (în crize) şi 1—2 drajeuri pe zi (în tratamentul cronic de întreţinere).

2) *Bergofen-retard* (*Bellergal-retard*), de asemenea o combinaţie de tartrat de ergotamină cu alcaloizi totali din Radix belladonnae şi fenobarbital. Este eficace prin acţiunile sale parasimpaticolitice şi sedative, atît ca antimigrenos propriu-zis, cît şi în combaterea simptomelor neurovegetative de acompaniament din paroxismele migrenoase. În crize, se administrează 2 comprimate, iar interaccesual 1 comprimat pe zi, fie singur, fie în asociere cu alte analgezice.

IV. **Derivaţii de benzodiazepină** (Diazepam, Nitrazepam, Medazepam ş.a.) au fost introduşi ca medicaţie asociată în migrene, datorită proprietăţilor lor tranchilizante şi anxiolitice (pentru combaterea unor „lanţuri" patogenetice amintite anterior), a acţiunii lor relaxante asupra fibrelor musculare netede, a acţiunii antiepileptice (ţinînd seama de faptul că unele migrene sînt socotite drept „echivalenţe" epileptice şi că aceşti derivaţi induc stabilizarea neuronală prin modificări ale permeabilităţii membranei celulare pentru diferiţi ioni) şi mai ales pentru acţiunile lor asupra FR şi a sistemului limbic, implicate în patogeneza unor manifestări migrenoase. Benzodiazepinele s-au dovedit utile atît în terapia crizelor migrenoase, cît şi în ameliorarea „terenului" migrenos (în scop profilactic). De multe ori este utilă şi inducerea somnului, după care bolnavul cu migrenă se trezeşte fără dureri.

Diazepamul se poate administra atît pe cale orală, cît şi intravenos (în criză).

V. **Preparatele de Carbamazepină** (Tegretol, Tegretal, Stazepin) se recomandă în ultimii ani şi în terapia altor manifestări paroxistice, în afara crizelor epileptice, inclusiv în nevralgiile trigeminale şi în migrene. S-a presupus că acţiunea antimigrenoasă a carbamazepinei ar fi comună cu cea antiepileptică (vezi „tratamentul epilepsiei"), dar este cert că aceste preparate acţionează şi asupra terenului migrenos, prin acţiunile lor sedative şi de reglare a funcţiilor vegetative (îndeosebi vasomotorii), precum şi prin efectele lor analgezice.

În general, se administrează în doze mici (100 — 600 mg pe zi).

VI. **Inhibitorii receptorilor beta-adrenergici.** Utilizarea substanţelor beta-blocante (Inderal, Propranolol, Practolol, Pronetalol, Oxprenolol-Trasicor) în terapia migrenei a fost recomandată de mulţi autori, îndeosebi în tratamentul profilactic al migrenei (Aring, 1974; Diamond şi Medina, 1976; Weber şi Reinmuth, 1972; Malvea şi colab., 1973 — citaţi de Fanchamps, 1975; Fanchamps, 1975; Widerøe şi Vigander, 1974; Stensrud şi Sjaastad, 1976; Lechin şi Van der Dijs, 1977; Ryan şi Facer, 1977; Popescu şi Ioan, 1977 şi alţii). Din relatările acestor autori, se pare că efectul lor favorabil s-ar datora menţinerii unui tonus de vasoconstricţie, acţiunii de potențare a efectelor drogurilor vasoconstrictoare, acțiunii de prevenire a vasodilatației cerebrale, rolului de creștere a debitului circulator cerebral și a cantității de energie furnizată celulelor nervoase și chiar inhibiției sintezei de serotonină (activarea sistemului serotoninergic putînd fi declanșată prin efectele beta-adrenergice ale sistemului noradrenergic — Lechin și Van der Dijs, 1977). Prin aceste multiple acțiuni, substanțele inhibitorii ale receptorilor beta-adrenergici readuc la normal sau mențin în limite normale tonusul vaselor cerebromeningiene și echilibrul metabolic dintre cele trei sectoare cerebrale (neuron, astroglie și capilare sanguine).

Dozele de Propranolol sînt de 40—80 mg pe zi (în 4 prize zilnice), chiar pînă la 160 mg pe zi (Diamond și Medina, 1976), la care Lechin și Van der Dijs (1977) adaugă și D-Amfetamină. Curele, cu durate de 4—8 săptămîni, se fac cu intermitențe.

În tratamentul de fond (de întreținere), dozele sînt mai mici (10—20 mg pe zi).

Stensrud și Sjaastad (1976) au obținut bune rezultate cu preparate racemice de propranolol (Inderal și D-Propranolol), care s-a dovedit că penetrează bariera hemato-encefalică, utilizînd doze de 40 mg pe zi, în cure de 4 săptămîni. Autorii au precizat (ca dealtfel și Aring, 1974) că Inderalul manifestă proprietăți superioare de prevenție a crizelor migrenoase față de preparatele de D-Propranolol. Aring (1974) a propus o profilaxie a crizelor migrenoase, utilizînd, în ordine, următoarele preparate: 1) Methysergide maleat (Sansert), de 3 ori pe zi cîte 2 mg; 2) Tartrat de ergotamină (Gynergen) de trei ori pe zi cîte 1 mg; 3) Propranolol hidroclorid (Inderal) 10—40 mg de 3—4 ori pe zi și la culcare, timp de mai multe săptămîni. În caz de iminență de atac, Aring asociază la aceste preparate o combinație de aspirină și de codeină, la care se poate adăuga și papaverină hidroclorică 150 mg (care, după Poser, 1974, citat de Aring, 1974, se poate utiliza și în profilaxia migrenei, timp de mai multe săptămîni).

VII. **Inhibitorii monoaminoxidazei** (IMAO) sînt puțin eficienți în accesele migrenoase, în schimb au acțiuni favorabile în 50% din cazuri în tratamentul de fond, în administrare prelungită, prin acțiunea lor antiserotoninică și verosimil antidepresivă (Popescu și Ioan, 1977; Sicuteri, 1976). Se pot administra următorii IMAO: Niamid, Niazin, Nialamid, în doze de 100 mg pe zi, în două prize, la intervale de 8—10 ore. Trebuie însă să se țină seama de efectele secundare, de contraindicațiile administrării acestor medicamente și de evitarea unor alimente și medicamente care conțin sau potențează aminele endogene aflate în exces în timpul terapiei cu IMAO.

VIII. **Precursorii de Dopamină (preparatele de Levo-Dopa)** s-au introdus în terapia migrenelor de către unii autori (Sicuteri, 1976 și alții), dar cu rezultate dubioase.

IX. **Preparatele de Amantadină** (Symmetrel, Viregyt), deși încercate de unii autori (vezi Popescu și Ioan, 1977) nu și-au dovedit efectele certe în crizele migrenoase. Ele ar putea fi administrate doar în doze mici (50—100 mg pe zi) în perioadele intercritice, pentru „modificarea" terenului migrenos. Acțiunile favorabile s-ar explica prin efectele lor de refacere a sensibilității fibrelor musculare netede ale vaselor cerebromeningiene la mediatorii chimici ai sistemului simpatic (și implicit normalizarea vasomotricității cerebrale), prin îmbunătățirea schimburilor dintre sectoarele celular și astrocitar la nivelul creierului (inclusiv combaterea edemului, prin scăderea permeabilității membranei celulare neuronale și gliale), precum și prin acțiunea favorabilă asupra metabolismului neuronal (prin optimizarea metabolismului catecolaminelor cerebrale și facilitarea transmisiei transsinaptice).

X) **Barbituricele** (Fenobarbital ș.a.). Fenobarbitalul se prescrie adesea în manifestările migrenoase (fie singur, fie în asociere cu tartrat de ergotamină și cu alcaloizi din Radix belladonnae, ca de pildă în preparatele Bergonal, Bellergal, Bellaspon sau Bergofen-retard), datorită acțiunilor sale hipnotice și mai ales datorită acțiunii antiepileptice (unele accese migrenoase fiind considerate drept „forme particulare'' de epilepsie, sau manifestări accesuale înrudite). De fapt, este dovedit că barbituricele acționează asupra mai multor mecanisme și verigi ale lanțului patogenetic migrenos, prin următoarele efecte asupra S.N.C. (după Harvey, 1975) : a) inhibiția F.R., avînd drept consecință diminuarea diverselor impulsuri și inducerea somnului ; b) modificări ale pragului de excitabilitate a neuronilor cerebrali ; c) scăderea utilizării oxigenului de către celulele nervoase ; d) scăderea activității metabolice a celulei nervoase, consecință a deprimării proceselor energetice celulare, îndeosebi prin decuplarea oxidării fosforice a glucozei ; e) stabilizarea membranelor neuronale ; f) unele acțiuni asupra vaselor cerebrale, în sensul deprimării activității centrilor vasomotori și ai sistemului nervos vegetativ (inclusiv a conducerii influxului nervos la nivelul sinapselor vegetative), precum și în sensul relaxării musculaturii netede a vaselor (acțiune vasodilatatoare prin mecanisme musculotrope).

XI. **Medicația nespecifică în migrene.** 1) *Administrarea de preparate cu acțiune asupra durerii în general* (*analgezice*) ca Antimigrin, Antidoren, Codenal, Codenal retard, Sirenon, Fasconal, Cibalgin, Spasmocibalgin, Dolviran, Saldoren, Cefalofen ș.a. (Stoica și Gaspar, 1978) este indicată doar în situațiile în care nu avem la dispoziție alte medicamente antimigrenoase, precum și ca terapie adjuvantă.

2) *Administrarea de preparate antialergice* (Histamină în doze mici, gluconat de calciu, Feniramin, Avil, Theralen, Romergan, Promethazin etc.) constituie doar o modalitate de terapie adjuvantă în migrenele cu patogenie alergică (Ryan și Facer, 1977 ; Stoica și Gaspar, 1978).

3) Se mai pot practica *infiltrații periarteriale ale arterelor extracraniene* cu soluție de procaină 1% (pe arterele : facială, temporală superficială și/sau mastoidiană).

4) *Utilizarea corticosteroizilor*, deși poate fi uneori periculoasă, a fost totuși recomandată de Edmeads (1973) în „status migrainosus'' (Prednison 40—60 mg pe zi, timp de 1—2 zile), cu rol antiedematos, deshidratant, „blocant al histaminei'' și de sensibilizare a mușchilor netezi arteriali la catecolamine.

2.5.2.3. MĂSURI IGIENICE, DE CONDUITĂ ȘI DE PSIHOTERAPIE

Au fost propuse de unii autori (Edmeads, 1973 ; Botez și Șerbănescu, 1965 ; Stoica și Gașpar, 1978) : comprimarea percutană a unor ramuri ale arterei temporale, occipitale sau supraorbitare, compresiune pe artera carotidă primitivă în regiunea gîtului, așezarea bolnavului în poziție orizontală, eliminarea zgomotelor și a excitanților luminoși (prin plasarea bolnavului într-o încăpere întunecoasă timp de cîteva ore), aplicarea de comprese reci pe hemicraniul afectat, diverse metode psihoterapice (inclusiv de „training autogen" după metoda lui Schulze).

2.5.2.4. PROFILAXIA CRIZELOR DE MIGRENĂ

Este deosebit de important de avut în vedere că, printr-un regim de viață echilibrat, cu evitarea factorilor de stress, alimentari, toxici și fizici cu rol bine determinat în declanșarea atacurilor de migrenă, aceste suferințe pot fi prevenite sau remarcabil ameliorate. Desigur, în situații bine definite, se vor elimina factorii anafilactici (inclusiv cei alimentari), se vor practica terapii hormonale (în migrenele premenstruale, de pildă) și se vor corecta dereglările endocrine și suferințele hepato-biliare. Psihoterapia are un rol adesea hotărîtor, după cum a arătat Bakal (1975) care a utilizat metoda de „biofeedback training", îndeosebi pentru obținerea unei relaxări musculare (în special în mușchii cefei), contracția musculară avînd un deosebit rol în întreținerea crizelor de cefalee și de migrenă. După Mitchell și Mitchell (1971) și alți autori citați de Bakal (1975), „terapia comportamentală" („behaviour therapy") aduce eliminarea crizelor de migrenă în peste 20% din cazuri și substanțiale reduceri ale crizelor la peste 70% din bolnavi.

Pentru profilaxia crizelor migrenoase, Ekbom și De Fine Olivarius (1971, 1974) au propus administrarea următoarelor preparate, în cure cronice, de cîteva luni : a) Cyproheptadine (Periactin), 4 mg zilnic ; 6) Flumedroxon (Demigran), 10 mg pe zi, în 3—5 prize ; c) Preparate de Litiu.

2.5.2.5. METODELE CHIRURGICALE

Se practică numai în formele grave de migrenă, cu scopul de a preveni distensia vasculară (prin ocluzia arterelor în cauză, sau prin întreruperea căilor impulsurilor cu efect vasodilatator) sau, rareori, se încearcă întreruperea căilor algoconductoare (Arseni și Oprescu, 1967).

1) *Ocluzia arterială chirurgicală* se poate realiza prin ligatura sau prin electrocoagularea arterei temporale superficiale ori a arterei meningee mijlocii (prin craniectomie temporală). În prealabil se testează artera interesată, prin infiltrație cu novocaină, pentru a se aprecia efectele infiltrației.

2) *Întreruperea căilor impulsurilor cu efect vasodilatator*. S-a încercat secționarea nervului mare pietros superficial, a arterei temporale superficiale și a arterei meningee mijlocii (Gardner și colab., 1964, citați de Arseni și Oprescu, 1967).

3) *Întreruperea căilor algoconductoare* se practică fie la nivelul simpaticului cervical (în migrenele posterioare), fie la nivelul simpaticului periarterial, cu rezultate discutabile.

4) *Rizotomia trigeminală posterioară selectivă* pentru fibrele ramurii oftalmice a trigemenului se poate încerca doar în cazurile disperate de status migrenos, fără alte posibilități de terapie eficientă.

5) *Tractotomia trigeminală bulbară Sjöquist* (Olivecrona, 1947, citat de Arseni și Oprescu, 1967) se poate încerca in extremis, în cazurile de migrenă gravă, intratabilă.

3. TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR VERTIGINOASE

3.1. BAZELE FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE ALE TERAPIEI MANIFESTĂRILOR VERTIGINOASE

3.1.1. DEFINIȚII ȘI PRECIZĂRI DE TERMENI

Vertijul a fost definit, în mod clasic, drept un complex de tulburări subiective, predominant paroxistice, apărute în relație cu funcția echilibrului, implicînd în mod exclusiv senzația de rotire (Williams, 1967; Stoica, 1978). Se știe însă că, în practică, fiecare bolnav dă vertijului său o descriere proprie, mult mai bogată, care a condus la întregirea, la îmbogățirea termenului de vertij cu o serie de alte atribute. Astfel, după Piquet și Piquet (1965, citați de Stoica (1978), termenul de ,,vertij'' comportă un conținut mult mai larg și, ca atare, el nu poate să fie limitat numai la senzațiile de rotire, senzații care se referă fie la rotirea obiectelor și a imaginilor în raport cu subiectul dat, fie, dimpotrivă, la senzația de rotire a acestuia față de elementele fixe sau mobile ale mediului ambiant existente în acel moment în cîmpul vizual. Într-adevăr, dacă noțiunea de ,,vertij'' ar fi restrînsă numai la senzația de rotire, care corespunde în esență unei tulburări labirintice, s-ar ignora faptul fizologic bine precizat că funcția de echilibru constă dintr-un ansamblu de activități dependente de numeroase structuri : vestibulul membranos, nervul vestibular și nucleii vestibulari din trunchiul cerebral, ultimii fiind intim conectați cu o serie de structuri corticale cerebrale, cerebeloase și medulare (Brodel și colab., 1962, citați de Stoica, 1978). Conform cu acest punct de vedere, rezultă că, la om, prin afectarea oricăreia din structurile sus-amintite poate să apară senzația de vertij, care este variabilă ca intensitate și durată, de la simpla senzație (clasică) de rotire, pînă la senzațiile de prăbușire, de deviere în mers sau de plutire și pînă la senzațiile de nesiguranță și de incertitudine în timpul mișcărilor capului, ale ochilor și ale altor segmente corporale în condițiile obișnuite de statică și/sau de deplasare.

Numeroși autori, ca de pildă Bodechtel (1965) au atras atenția că adesea se confundă senzațiile de disconfort, de slăbiciune bruscă sau de toropeală, cu vertijul, fără ca aceste senzații să aibă vreo contingență cu sistemul vestibular, întrucît niciodată senzațiile sus-amintite nu se însoțesc de elemente obiective, pe baza cărora să poată fi susținută originea lor vestibulară și relația ,,legitimă'' cu adevăratul vertij.

Funcția echilibrului poate fi influențată negativ de oboseală, de deplasările cu viteze rapide și neuniforme, de rostogoliri, de unele tulburări de vedere, precum și de o serie de stări patologice de ordin general, care, prin ele însele, pot fi uneori declanșatoare de vertij.

Se impun o serie de *precizări de terminologie*. Se știe că deși în limba română termenul de ,,*vertij*'' (sinonime : vertigo, respectiv vertige din limba franceză) are un corespondent adecvat în cuvîntul ,,amețeală'', totuși este recomandabil să preferăm termenul de ,,*vertij*'', deoarece acesta este deja consacrat în practica medicală și nu pretează la confuzii în privința semnificației și a conținutului, amețeala simplă nefiind însoțită de senzația de rotație și de alte semne vestibulare.

Fenomenul de *vertij paroxistic* implică un debut brusc și o durată limitată (secunde, minute, excepțional ore), în comparație cu *vertijul obișnuit (comun și continuu)*, care în anumite cazuri poate să prezinte și exacerbări paroxistice.

În *patologia labirintică* este în mod frecvent utilizat termenul de *vertij Ménière*, pentru a defini o formă particulară brutală de vertij. Anticipăm că vertijul Ménière (boala Ménière) este o afecțiune proprie sistemului vestibular, fiind produs printr-o hipertensiune a endolimfei (un veritabil edem de stază labirintică) și se caracterizează prin atacuri repetate de vertij bruște și severe, cu greață și vărsături, cu tinitus (țiuituri în urechi), urmate de surditate în urechea bolnavă (Șofletea, 1967 ; Clairmont și colab., 1974 ; Coles, 1972 ; Greer, 1975). Pentru a diferenția unele forme paroxistice de vertij (apărute în cadrul, de pildă, al stărilor toxice și distonice vegetative) față de boala Ménière se utilizează foarte frecvent și termenul de *sindrom menieriform*, care se referă tot la paroxisme de vertij, dar benign, de intensitate și durată mai reduse și fără simptomatologie clinică obiectivă specifică pentru afectarea sistemului vestibular periferic (Clairmont și colab., 1974 ; Coles, 1972 ; Greer, 1975). Se mai utilizează termenii de ,,boală pseudo-Ménière'' sau ,,Ménière-like syndrome'', pentru a se face diferențierea față de veritabila boală Ménière, în care triada clasică (vezi în continuare) este prezentă, dar pentru diferențierea bolii Ménière de sindroamele menieriforme (,,Ménière-like syndrome'') sînt absolut necesare practicări de investigații atente ca audiometria, vestibulometria termică și prin rotație, investigații radiologice ale coloanei și ale craniului, examinări hematologice, serologice (R.W. și altele), investigații pentru depistarea aterosclerozei etc. (Coles, 1972).

3.1.2. SUMAR DE DATE FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE

Există posibilitatea ca în cele mai multe cazuri să se poată face o corelație între senzația subiectivă de vertij și principalele niveluri morfofuncționale ale sistemului vestibular.

Explorări sistematice clinice și experimentale au dus la concluzia că senzația de vertij (cu deplasare, rotire etc.) trebuie corelată în principal cu modificările apărute la nivelul canalelor semicirculare și al aparatului otolitic, ale căror funcții sînt intim legate de percepția poziției corpului în condiții de mișcare și, respectiv, de statică. În patologie, foarte adesea și nervul vestibular poate reacționa în cursul diverselor afecțiuni, provocînd senzația de vertij cu caracter predominant paroxistic. În ceea ce privește centrii vestibulari și ariile corticale de proiecție vestibulară, datele clinice și experimentale au arătat că aceste structuri centrale exercită un control permanent asupra tonusului muscular și al reflexelor oculare. La rîndul ei, activitatea nucleilor vestibulari este supusă unui control cerebelo-cortical (Crosby și colab., 1962 ; Penfield, 1957 — citați de Stoica, 1978), cu repercusiuni variabile asupra sistemului vestibular.

În cadrul patologiei vestibulare, trebuie să se țină seama de bruschețea și de intensitatea vertijului, de particularitățile celorlalte simptomespecifice (subiective și obiective), precum și de caracterele manifestărilor de acompaniament (tulburările vasomotorii, crizele sudorale, lipotimia, anxietatea etc.). Caracterele particulare ale acestor simptome ar putea fi explicate pe de o parte prin conexiunile vestibulare cu structurile reticulate (Sager și colab., 1965 ; Appenzeller, 1976 ; Walton, 1975 ; Stoica, 1978), iar pe de altă parte prin tendința de iradiere difuză spre toți centrii vestibulari intranevraxiali, a oricărei excitații exercitate la un anumit segment periferic al sistemului vestibular. De o particulară importanță în înțelegerea unor manifestări patologice vestibulare este *vascularizația* aparatului labirintic, respectiv cohleo-vestibular, care este asigurată de către sistemul vertebro-bazilar prin artera auditivă internă, ramură a arterei cerebeloase mijlocii. Această modalitate unică de irigație arterială explică de ce ambele funcții (auditivă și vestibulară) sînt masiv afectate de tulburările circulatorii din teritoriul arterei auditive interne. Un rol important are și simpaticul cervical, care asigură reglarea vasomotorie a arterei auditive interne. S-a sugerat totuși că această arteră auditivă internă ar dispune de un sistem propriu de reglare, care ar proteja-o de modificările survenite în circulația sistemică. Pe de altă parte, s-a constatat că artera auditivă internă reacționează în mod particular la unii agenți farmacodinamici (Schott și colab., 1965 ; Greer, 1975).

3.1.3. ASPECTE SEMIOLOGICE ȘI ETIOPATOGENICE ALE VERTIJULUI

Vertijul poate fi *spontan* sau *provocat*, *paroxistic* sau *cvasipermanent* (denumit impropriu „*comun*", dar și acesta cu oarecare exacerbări paroxistice), *normal* sau cu *semnificație patologică*.

După sediul lezional, s-au descris trei tipuri de vertij : *labirintic*, *vestibular* și *central* (în care se include și cel de origine corticală). Din punct de vedere etiologic, vertijul poate fi : *traumatic*, *infecțios*, *vascular*, *toxic* etc. Un deosebit interes clinic și terapeutic îl prezintă *vertijul central cronic* (*uneori paroxistic*) care se întîlnește în cadrul cortegiului simptomatic a numeroase afecțiuni neurologice : lues nervos, encefalite, stări sechelare după meningoencefalite, leziuni vasculare cerebrale, procese expansive intracraniene, degenerescențe spino-cerebeloase, siringobulbie, leuconevraxite, epilepsie, traumatisme craniocerebrale (Franzel, 1961, citat de Stoica, 1978).

3.1.3.1. VERTIJUL LABIRINTIC

Prezintă o serie de particularități : a) bolnavul cu leziuni labirintice percepe vertijul, ca pe o senzație clară, pregnantă, de rotire a obiectelor în spațiu sau, dimpotrivă, a propriei sale rotiri în raport cu obiectele înconjurătoare (vertij obiectiv și, respectiv, vertij subiectiv) ; b) vertijul labirintic este, prin definiție, intermitent, apărînd sub formă de paroxisme, acompaniat de grețuri, vărsături, tulburări vasomotorii. Totuși, oricît ar fi de intensă criza de vertij, aceasta nu se însoțește niciodată de pierderea conștienței, element deosebit de important pentru diagnosticul diferențial cu forma de „vertij" paroxistic epileptic („epilepsia vestibulară" sau, mai corect, „crizele vestibulogenice", Popoviciu și colab., 1976) ; c) vertijul labirintic este intensificat de mișcările reflexe, active și pasive, îndeosebi ale corpului ; d) în cazurile în care crizele de vertij sînt foarte intense, bolnavul prezintă și stări critice și intercritice de anxietate ; e) adesea, în mod spontan, sau după o imobilizare mai îndelungată, criza de vertij se atenuează sau dispare. Alteori, vetijul labirintic poate fi discret ca intensitate, dar în schimb are durată mai lungă (zile sau săptămîni), timp în care senzația de dezechilibru este permanentă, dar relativ suportabilă ; f) în general, vertijul de origine labirintică face parte dintr-un sindrom armonios, fiind asociat cu pozitivitatea semnului Romberg, cu mers nesigur, cu devieri ale brațelor spre partea labirintului lezat și cu nistagmus de partea opusă. În mod excepțional, aceste semne obiective apar numai în cursul crizelor de vertij.

Factorii etiologici care intervin mai frecvent în generarea vertijului paroxistic labirintic sînt :

1) *traumatismele* (de la contuzie pînă la fractura labirintului osos) sînt generatoare de vertij violent, cu condiția ca labirintul membranos să nu fie complet distrus. Prin comoția labirintică s-a încercat să se explice unele tulburări trecătoare de echilibru apărute după diverse traumatisme. În același sens ar putea fi interpretate și stările de vertij survenite după suflul aerian prin explozie.

2) *Afecțiunile otice,* interesînd segmentele urechii medii și interne, pot determina fenomene labirintice dominate de vertij intens. Otitele acute sînt însoțite de vertij paroxistic, date fiind labirintitele secundare infecției otice propriu-zise. Vertijul este girator și se manifestă cu o violență care determină pacientul să stea imobil sau în decubit lateral, de partea bolnavă. Rareori intensitatea vertijului este discretă, dar și în acest caz, mișcările capului și ale corpului duc la exacerbări paroxistice ale senzației de rotire. Progresiv, simptomatologia labirintică și cohleară se ameliorează, cu excepția reagravărilor prin persistența procesului de labirintită. De aici derivă precauția pentru mișcările rapide, precum și preferința bolnavului de a sta culcat numai pe partea bolnavă. Prognosticul este defavorabil prin pierderea definitivă a auzului și favorabil din punct de vedere al manifestării vertiginoase, datorită faptului că prin distrugerea sa, labirintul afectat devine inexcitabil și, ca atare, lipsit de simptomatologia brutală de la debut.

Otitele cronice colesteatomatoase fac ca, prin erodarea canalelor semicirculare osoase, cele membranoase să devină descoperite, conducînd la apariția unui vertij extrem de violent, care domină întreaga simptomatologie. Vertijul este perceput ca o senzație de deplasare a obiectelor, însoțită de tulburări importante în cursul tentativelor de deplasare a capului. Durata crizelor de vertij este variabilă, de la cîteva minute pînă la cel mult cîteva ore. Dacă în cadrul evoluției tabloului clinic apare tendința de repetare tot mai frecventă a vertijului și se instalează hemicrania rebelă ipsilaterală, se poate presupune că procesul local de otolabirintită se complică prin instalarea unui nou proces infecțios intracranian (abces cerebral sau meningită).

Vertijul apărut în labirintitele cronice se poate explica printr-o reacție cicatriceală și se manifestă prin tulburări de echilibru, care se repetă timp de luni sau ani.

Sechelele de labirintită, deși sînt caracterizate prin distrugerea anatomică a structurilor labirintice, continuă vreme îndelungată să se traducă prin vertij, deși probele specifice de excitabilitate pot arăta un labirint complet inexcitabil.

3) *Accidentele vasculare labirintice.* Hemoragiile și trombozele din teritoriul arterial labirintic sînt responsabile de producerea unor manifestări

vertiginoase cu caracter acut, nu prea brutal, dar persistent, cu maximum de intensitate la debut. În hemoragia labirintică, durata vertijului nu depășește 1—3 zile, începînd să scadă progresiv în intensitate la cîteva ore de la apariție. Este totuși posibil ca, în zilele și săptămînile următoare, bolnavul să mai aibă, la schimbările bruște de poziție, o senzație de vertij, sub formă de instabilitate și mers dificil, îndeosebi în condiții de obscuritate. Obiectiv asistăm la un sindrom vestibular armonios, asociat cu o surditate definitivă ipsilaterală. În tromboza sau spasmul arterial labirintic, atît debutul, cît și simptomele subiective și/sau obiective sînt mai atenuate decît într-o hemoragie, deci și vertijul este mai puțin zgomotos. Dacă însă procesul vascular se repetă sau se completează, rezultatul final este identic cu cel din hemoragia labirintică.

4) *Forme particulare de vertij labirintic.* Este bine cunoscut faptul că în afară de procesele patologice amintite, mai există o serie de condiții speciale, care favorizează apariția unui vertij. Dacă pentru cele mai multe dintre formele de vertij paroxistic, cauza determinantă este de obicei depistată, în altele, ca de pildă vertijul Ménière, cauza rămîne încă neprecizată, în ciuda faptului că mecanismul patogenic se consideră a fi elucidat.

a) *Vertijul paroxistic din răul de mare.* Răul de mare (*mal de mer*) apare la un număr apreciabil de indivizi normali, în condiții terestre. Se traduce printr-o simptomatologie complexă, dominată de vertij cu aspect paroxistic și de fenomene neurovegetative (greață, vărsături, paloare, lipotimii, midriază etc.). Vertijul constă în senzații de instabilitate sau de răsturnare (rotație) consecutive tangajului produs pe marea agitată. Această formă de vertij apare numai la cei neobișnuiți în condițiile călătoriei cu vaporul pe mare, sau la unii indivizi cu sensibilitate labirintică crescută. Apariția crizelor de vertij din răul de mare a fost explicată printr-un fenomen hidrodinamic de deplasare brutală a lichidului endolimfatic, care acționează asupra aparatului otolitic.

b) *Vertijul din răul de avion.* ,,Răul'' de avion, forma cea mai manifestă a ,,răului'' de altitudine, apare, ca și răul de mare, la aceleași categorii de indivizi și se traduce prin vertij paroxistic singular, sau asociat cu alte semne vestibulare. Patogenia vertijului ,,de avion'' este identică celei din răul de mare. În cazul zborului cu avionul mai pot apărea uneori senzații bruște de vertij, însoțit de durere intensă și surditate unilaterală. Piquet și Piquet (1965, citați de Stoica, 1978) au insistat asupra acestui tip discret de vertij, pe care l-au explicat printr-un proces de *aero-otită*, survenit după căderile neprevăzute și brutale ale avionului în așa-zisele ,,goluri de aer''. Acest incident nu apare decît la acei subiecți care suferă de *catar tubar unilateral*, cu tulburări de permeabilitate ale trompei Eustache.

c) *Vertijul Ménière.* Boala Ménière este definită ca o afecțiune proprie aparatului labirintic, dominată de triada: vertij paroxistic, surditate și țiuit în urechi. Caracterul esențial îl constituie vertijul în crize, de durate relativ scurte, separate de intervale asimptomatice variabile. Crizele de vertij Ménière au particularitatea că apar în plină sănătate aparentă, bolnavul avînd senzația acută, brutală, de rostogolire sau de rotire a obiectelor și persoanelor din jur. În cazurile cu senzație rotatorie deosebit de violentă, bolnavul nu-și mai poate menține echilibrul în ortostatism, fiind nevoit să se așeze sau să-și caute imediat o poziție în decubit. Vertijul poate fi reacutizat prin orice tentativă de mobilizare activă sau pasivă a capului. Orice criză de vertij Ménière este în mod constant acompaniată de greață și vărsături, anxietate și paloare cu transpirații, de nistagmus orizonto-girator spontan (accentuat de mișcări), precum și de acufene și hipoacuzie de partea labirintului afectat. După o durată variabilă, de 30 minute pînă la 1—2 ore, criza de vertij dispare, totul reintrînd în normal timp de săptămîni sau luni.

Caracteristic pentru boala Ménière mai este și faptul că vertijul paroxistic se repetă cu intensitate foarte inegală de la o criză la alta, fiecare lăsînd în urmă o nouă accentuare a hipoacuziei. În situațiile foarte grave de boală Ménière, în care crizele de vertij se repetă la intervale scurte, realizînd aspectul unui veritabil *status Ménière*, bolnavul poate prezenta o reacție de agorafobie sau de depresie.

Prognosticul vertijului din boala Ménière este rezervat, atît prin succesiunea crizelor, cît mai ales prin infirmitatea pe care o lasă, prin distrugerea urechii interne. Trebuie însă reținut faptul că procesul se produce de regulă unilateral și că simptomele labirintice dispar după distrugerea completă a urechii interne. În perioadele de acalmie, se constată, după repetarea mai multor crize de vertij Ménière, o „disociație funcțională cohleo-labirintică“, exprimată prin surditate unilaterală și dispariția semnelor labirintice. O formă specială de vertij Ménière o constituie *sindromul Cogan*, în care crizele de vertij apar la tineri, asociate cu cheratită interstițială nesifilitică (Stoica, 1978).

Vertijul Ménière s-ar datora unei hipertensiuni la nivelul labirintului membranos, secundară acumulării anormale a lichidului endolimfatic, îndeosebi la nivelul saculei, fără ca structuralitatea aparatului labirintic în sine să fie afectată. Mecanismul acestei „*hidropizii labirintice*“ ar fi constituit de o hipersecreție de lichid endolimfatic, eventual și de o deficiență în resorbția acestuia. Această hipertensiune lichidiană perturbează echilibrul normal dintre endolimfă și perilimfă. S-a presupus că la originea acestui curios fenomen s-ar afla fie un proces de natură vasculară (ateromatos sau vasomotor), fie un factor de origine alergică sau chiar unele tulburări ale metabolismului hidro-electrolitic.

d) *Vertijul de cauză toxică*. Vertijul din intoxicația etilică acută constituie cel mai tipic exemplu. Mai amintim și vertijul din intoxicația cu barbiturice, cu nicotină sau cu unele medicamente (streptomicină, hidrazidă, chinină, eritromicină ș.a.), manifestate inițial prin vertij, greață și vomismente, însoțite apoi și de surditate și țiuit în urechi.

e) *Alte forme etiopatogenice de vertij labirintic*: vertijul de ascensor, vertijul condiționat de anomaliile de refracție (astigmatism, hipermetropie, miopie etc.), vertijul carențial, vertijul înotătorilor ș.a.

3.1.3.2. VERTIJUL DE ORIGINE VESTIBULARĂ

Este produs de suferința nervului vestibular, fie directă (printr-un proces de nevrită), fie indirectă (prin procese de vecinătate: compresiuni, cicatrici etc.).

Vertijul vestibular (denumit și *retro-labirintic*) este de intensitate medie, mult mai puțin zgomotos decît cel labirintic. Poate avea un caracter paroxistic menieriform, cu exacerbări la mișcările capului. Durata vertijului vestibular și a simptomelor asociate este foarte variabilă, în funcție de natura factorului etiologic, care de obicei antrenează o hipoexcitabilitate sau chiar o inexcitabilitate vestibulară de partea lezată. Cînd vertijul vestibular nu se traduce prin senzaţie de rotire, se poate manifesta prin dezechilibrări, devieri şi nesiguranţă în mers. Din punct de vedere terapeutic, este utilă enumerarea *formelor etiopatogenice* :

a) *Vertijul nevritic*. Vertijul menieriform din nevrita vestibulară are de obicei o *etiologie infecţioasă* (meningită cerebrospinală, epidemică, microbiană sau virotică, febră tifoidă, tifos exantematic) şi prin *neuropatie toxică* (intoxicaţie cu plumb, cu arsen, nicotinică, cu oxid de carbon ş.a.).

Se cunoaşte benignitatea acestui vertij, în schimb gravitatea deficitului senzorial auditiv, care poate ajunge la o surditate definitivă.

b) *Vertijul vestibular de etiologie virotică* este de tip menieriform paroxistic, cu durată relativ scurtă, cu intensitatea redusă a senzaţiilor de ameţeală şi de greaţă şi are şanse de vindecare fără sechele. Se ţine seama de caracterul contagios al vertijului, de limfocitoza din L.C.R., de starea subfebrilă, cu astenie, cefalee şi cu prezenţa de trasee EEG perturbate iniţial.

c) *Vertijul din nevrita vestibulară sifilitică* a devenit, în ultimele decenii, o raritate. Vertijul de origine luetică se caracterizează printr-o mare violenţă, cu exacerbări la mişcările capului, cu hipoacuzie, cu ţiuit în urechi şi cu tendinţă la agravare progresivă (în lipsa instituirii unui tratament adecvat).

d) *Stările vertiginoase din arahnoiditele de unghi pontocerebelos* sînt totdeauna de tip vestibular, caracterizate prin apariţia în crize, cu senzaţie de rotire, cupate de intervale de acalmie şi, de obicei, se însoţesc de semne obiective de tip vestibular şi cerebelos.

e) *Vertijul din neurinomul de nerv acustic*. Neurinomul acustic debutează prin semne de deficit cohlear, care se agravează lent şi progresiv, asociate cu acufene şi mai tardiv apare vertijul paroxistic, caracterizat predominant prin senzaţia de dezechilibru, fără greţuri sau vărsături. Pentru neurinomul de acustic este patognomonică divergenţa dintre alura regresivă a vertijului, în raport cu simptomatologia obiectivă de focar, care se accentuează şi se completează (surditatea, semnele vestibulare, cerebeloase, semnele de atingere a facialului şi a trigemenului motor şi senzitiv, semnele radiologice). Într-o fază foarte avansată a neurinomului, în care tabloul clinic a atins deja stadiul de hipertensiune intracraniană, vertijul constituie un element „depăşit“ în raport cu celelalte date clinice (Arseni şi colab., 1973).

3.1.3.3. VERTIJUL „CENTRAL“

Vertijul de origine centrală apare în speţă în cursul unor afecţiuni neurologice de diferite etiologii (tumori, procese degenerative, traumatice, vasculare, infecţioase, alergice, carenţiale ş.a.), ca o consecinţă directă a afectării bilaterale a conexiunilor şi a centrilor vestibulari. Pentru vertijul central este caracteristică prezenţa unei tulburări cvasicontinue în menţinerea echilibrului, cu senzaţie de deplasare, cu mers foarte dificil sau chiar imposibil. Vertijul central, din diversele boli neurologice, nu are caracter rotator, fapt care îl diferenţiază de celelalte două forme anterioare de vertij : labirintic şi vestibular. Totuşi, vertijul central poate prezenta exacerbări paroxistice la mişcări rapide ale extremităţii cefalice, iar în mod cu totul excepţional poate avea chiar caracteristici menieriforme (Stoica, 1978). Vertijul „central'' apare în contextul unui sindrom vestibular disarmonic, acest tip de vertij neavînd valoare localizatorie. Doar în cazuri de hipertensiune intracraniană, hipoexcitabilitatea aparatului vestibular ar pleda pentru un proces expansiv subtentorial, în timp ce inexcitabilitatea ar fi caracteristică tumorilor supratentoriale (Cincă și Mareș, 1971).

Pentru orientarea terapiei se impune să enumerăm și aici principalele forme etiopatogenice de manifestări vertiginoase centrale :

a) *Paraxismele vertiginoase de origine traumatică.* Traumatismele craniene determină tulburări morfo-funcționale care implică adesea și structurile vestibulare centrale (Arseni și Oprescu, 1972). Traumatizații cranieni acuză, în diferite etape evolutive, senzații de vertij, care par a fi de origine bulbo-pontină (nucleii vestibulari și căile lor de asociație). Vertijul central traumatic constă în senzația de nesiguranță în menținerea și corecția echilibrului. O altă particularitate a vertijului menieriform traumatic constă în lipsa senzațiilor de greață și de vomă.

b) *Vertijul paroxistic menieriform de origine vasculară.* Vertijul paroxistic menieriform predomină în sindroamele de insuficiență circulatorie vertebro-bazilară intermitentă. Dat fiind caracterul menieriform al vertijului și condițiile în care apare, este foarte probabil ca în apariția lui să intervină concomitent toate segmentele sistemului vestibular, știut fiind că și labirintul membranos și nucleii vestibulari depind de sistemul arterial vertebro-bazilar.

Dealtfel, în ultimii ani Popoviciu și colab. (1969, 1977) și Așgian și Mișcoiu (1977) au arătat că și sindromul Barré-Liéou (în care adesea apare o suferință cohleo-vestibulară), trebuie reconsiderat, în sensul unei forme particulare de insuficiență circulatorie vertebro-bazilară prin cervicartroză (asociată de multe ori cu ateroscleroza).

c) *Vertijul paroxistic epileptic.* S-a arătat în ultimii ani că forma cea mai patentă de vertij paroxistic epileptic o reprezintă criza temporală psihosenzorială cu senzație de amețeală și rostogolire (Gastaut, 1973; Stoica, 1978). Vertijul epileptic poate să apară fie spontan, în cazul unui focar epileptogen deosebit de activ, fie în mod reflex, sub influența excitațiilor vestibulare, care produc exacerbarea paroxistică a focarului (Stoica, 1978). În acest sens, Stoica (1978) citează rezultatele obținute la om de Penfield (1957) și de Crosby și colab. (1962), care după stimulări ale ariilor temporale la om au produs senzații de rotire, de scufundare sau de balans.

O serie de autori citați de Stoica (1978), ca Sager și Voiculescu (1948), Behrman și Wyke (1958), precum și Stoica (1969) și Popoviciu și colab. (1976) au făcut precizări asupra epilepsiei vestibulogene. Astfel, vertijul epileptic (epilepsia vestibulogenă) poate fi diferențiat de celelalte forme clinice de vertij cu aspect paroxistic. Principalele criterii de diagnostic diferențial sînt alterarea cunoștinței și apariția vertijului fie independent, fie alternînd cu alte accese de epilepsie temporală, fie ca aură în cadrul unei crize epileptice convulsive secundar generalizată (Popoviciu și colab., 1976). Vertijul este acompaniat intracritic de anomalii EEG paroxistice cu focalizare la nivelul ariilor temporale (Gastaut, 1973; Popoviciu și colab., 1976). Intercritic, traseele EEG pot prezenta focare iritative cu sediu temporal (Călcăianu și Stoica, 1963; Popoviciu și colab., 1976).

3.2. TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR VERTIGINOASE

Tratamentul vertijului trebuie să fie complex, *etiologic* și *simptomatic*, totdeauna individualizat și adaptat formei clinico-topografice de vertij. În practica medicală se utilizează și o terapie patogenetică, prin aplicarea de scheme terapeutice mai mult sau mai puțin standardizate, menite să acționeze asupra unor mecanisme comune incriminate în patogenia diferitelor forme de vertij. *Tratamentul etiologic* constă în suprimarea cauzei. Rezultatele unei terapii etiologice sînt însă condiționate de momentul instituirii acesteia și, ca atare, nu totdeauna acest tratament duce la rezultatele scontate, datorită faptului că procesul cauzal poate fi urmat de sechele, care prin propria lor evoluție contribuie la persistența și la cronicizarea stărilor vertiginoase.

3.2.1. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

În aprecierea eficacității oricărui medicament trebuie să se aibă în vedere pe de o parte acțiunea medicamentului respectiv, iar pe de altă parte modificările morfo-funcționale produse de factorul etiologic asupra sistemului vestibular periferic sau central. Se mai ține seama și de diversele mecanisme patogenetice (circulatorii, de excitabilitate, de dinamică a lichidelor labirintice etc.) (Clairmont și colab., 1974; Coles, 1972; Greer, 1975; Stoica, 1978; Walton, 1975). De pildă, s-a stabilit (Coles, 1972; Walton, 1975) că vertijul episodic de origine labirintică (boala Ménière și sindroamele menieriforme) este foarte dificil de „controlat" medicamentos.

3.2.1.1. MEDICAȚIA ANTIVERTIGINOASĂ DE BAZĂ (MAJORĂ)

Cuprinde preparate indicate în toate tipurile clinico-etiologice de vertij. Din punct de vedere farmacodinamic, aceste medicamente acționează prin deprimarea reflexelor labirintice și a excitabilității centrilor vestibulari. Unele preparate antivertiginoase majore au și efecte antivomitive, prin acțiune centrală bulbară, precum și efecte anticolinergice, îndeosebi la subiecții vagotonici.

1) *Torecan*-ul (thiethylperazinum), sub formă de fiole și drajeuri (6,5 mg substanță activă) este cel mai eficace dintre antivertiginoasele actuale, asigurînd, prin acțiunea sa asupra centrilor bulbari și a F.R., o ameliorare a senzațiilor subiective și a tulburărilor de echilibru. Se administrează cu cele mai bune rezultate în vertijul din boala Ménière și din traumatismele craniocerebrale, în neuronitele vestibulare (vertigo epidemic) și în stările vertiginoase de origine vasculară (Coles, 1972; Clairmont și colab., 1974; Stoica, 1978; Walton, 1975). Dozele obișnuite sînt de 1—3 drajeuri pe zi, sau o fiolă i.m. la nevoie, zilnic.

2) *Emetiral*-ul (4-metil-piperazinil-3-propil-10-fenotiazină) (sinonime: Stemetil, Proclorperazină, Nipodal) conține 5 mg substanță activă pe drajeu. Dozaj: 3—5 drajeuri zilnic. Emetiralul și preparatele înrudite au în special o acțiune antiemetică și doar secundar antivertiginoasă. Emetiralul are efecte foarte bune în special în sindroamele Ménière și în boala Ménière

(Walton, 1975 ; Coles, 1972 ; Stoica, 1978). Se prescrie cu prudenţă în arterioscleroza cerebrală.

3) *Tanganil*-ul (acetil-d-leucină) este indicat, fără excepţie, în toate formele de vertij, inclusiv posttraumatic. Preparatul acţionează în special ca moderator al reflectivităţii labirintice. Dozaj : 3—4 comprimate de 500 mg pe zi sau injecţii i.m., 1 fiolă (5 ml sol. Tanganil 10%).

4) *Preparatele de Dimenhydrinate (Dramamine)*, în doze de 3 × 5 mg pe zi, sînt apreciate ca foarte eficiente de către Walton (1975) în vertijul episodic de origine labirintică (sindroamele Ménière).

3.2.1.2. ANTIHISTAMINICE

Introducerea în terapia manifestărilor vertiginoase a preparatelor antihistaminice s-a făcut pe raţiunea că în unele forme de vertij, în special în cele labirintice, s-a incriminat şi un mecanism alergic. Dar de fapt antihistaminicele acţionează prin multiplele proprietăţi pe care le au şi care s-au precizat în ultima vreme : efecte M-colinolitice, efecte anticolinesterazice, proprietăţi de potenţare a acţiunii presoare a adrenalinei, efecte anestezice locale, proprietăţi antiinflamatoare, efecte sedativ-deprimante asupra S.N.C., efecte antiemetice, efecte moderatoare ale excitabilităţii labirintice etc.

1) *Romergan*-ul, preparat de fenotiazină (drajeuri conţinînd 0,03 g substanţă activă), sinonim cu Phenergan, Diprazin, Pipolfen şi Protazin, este indicat ca antihistaminic de sinteză în vertijul de origine mixtă, date fiind îndeosebi efectele sale sedative şi de reducere a tensiunii crescute intralabirintice (vertij Ménière sau menieriform).

2) *Histamina* (sinonime : Histamin clorhidrat, Betahistine HCl, Histaminum dihydrochloricum) se utilizează în manifestările vertiginoase periferice şi centrale, în papule intradermice, începînd cu 0,01—0,1 mg şi crescînd progresiv pînă la doza unică de 0,5—1 mg. Pe lîngă efectul său desensibilizant, administrarea de histamină intradermic mai are şi un rol vasodilatator periferic (inclusiv labirintic). Histamina se poate administra şi intravenos în perfuzie, 2,75 mg în 250 ml dextroză 5% (Clairmont şi colab., 1974).

3) *Preparatele de Promethazine (Avomine)*, în doze de 3 × 25 mg pe zi, sînt recomandate de Walton (1975), îndeosebi în sindroamele Ménière, în neuronitele vestibulare (vertigo epidemic) şi în ,,boala de mişcare'' (,,răul'' de mare, de altitudine etc.).

3.2.1.3. MEDICAŢIA VASODILATATOARE

Este eficace în cazurile de crize vertiginoase pe fond vascular arterial de tip deficitar prin spasme sau procese de atero- şi arterioscleroză. Unele din substanţele din această grupă acţionează favorabil nu numai direct asupra tulburărilor circulatorii labirintice şi vestibulare, ci şi prin influenţarea sistemului vago-simpatic.

1) *Hydergine* (Redergin ; DH-Ergotoxin) conţine, după cum arătam în capitolul 2, cei trei alcaloizi de secară cornută, în părţi egale (dihidroergocornină, dihidroergocristină şi dihidroergocriptină). Prin acţiunea sa sedativă centrală, simpaticolitică şi vasodilatatoare periferică, este recomandat cu bune rezultate în manifestările vertiginoase de origine vasculară.

Dozele zilnice sînt individualizate, ajungîndu-se pînă la de trei ori 15—20 pic. pe zi. În cazul vertijului acut din insuficiența vertebro-bazilară sau prin stenoza de arteră auditivă internă, tratamentul cu hydergine poate fi început prin administrarea i.m. sau s.c. de 1—2 fiole pe zi (0,3—0,6 mg), în asociere cu alte substanțe antivertiginoase, iar ulterior dozele de întreținere continuîndu-se cu hydergine soluție. Acțiunea preparatelor de Hydergine se realizează atît direct pe artere, cît și indirect, prin intermediul centrilor vasomotori (Portmann și Boussens, 1962, citați de Stoica, 1978).

2) *Papaverina* este un excelent medicament vasodilatator, spasmolitic și moderator al excitabilității vestibulare. Se poate administra atît în manifestările vertiginoase periferice, cît și centrale, fie singură (în soluție 4% sau în fiole de 4%, în doze de 2—4 ctg de 3—4 ori pe zi), fie în asociație cu chinină și fenobarbital, în clasica formulă „Monotrean'' modificată de noi : Rp. : Papaverină 0,04 g, chinină sulfurică 0,05 g, fenobarbital 0,03 g, din care se administrează 2—3 prafuri sau cașete pe zi.

3) *Preparatele de Xantinol nicotinat* (Complamin, Sadamin, Cosaldon) pot fi administrate în sindroamele vestibulare (îndeosebi centrale) prin suferințe vasculare, respectiv în insuficiențele vertebro-bazilare.

3.2.1.4. ALTE PREPARATE MODERATOARE ALE EXCITABILITĂȚII VESTIBULARE ȘI DE REGLARE NEUROVEGETATIVĂ

1) *Prostigmina* (Miostin, Hioscină ș.a.), are, prin acțiunea sa parasimpaticomimetică și prin unele acțiuni vasodilatatoare, efecte favorabile, cu indicație în toate formele de vertij, dar mai ales în vertijul Ménière (Stoica, 1978; Walton, 1975).

2) *Bergofen-retard* (tartrat de ergotamină, alcaloizi totali de radix belladonnae și fenobarbital) are o acțiune vagolitică, sedativă (reducînd excitabilitatea labirintică), precum și efecte moderatoare asupra centrilor neurovegetativi. În doze zilnice de 1—2 comprimate, se obțin ameliorări sau remisiuni ale diferitelor sindroame menieriforme.

3) *Bergonal*-ul acționează favorabil în unele crize vertiginoase prin efectele sale simpaticolitice, anticolinergice, sedative și antispastice. Dozaj : 2—3 drajeuri pe zi.

3.2.1.5. MEDICAȚIA SEDATIVĂ

Cuprinde numeroase preparate, care prin efectele lor predominant sedative și tranchilizante, sînt utilizate ca adjuvante în tratamentul manifestărilor vertiginoase, precum și în stăpînirea stărilor fobice și anxioase consecutive acestora. Întrucît locul major de acțiune al acestor substanțe este la nivelul F.R. din trunchiul cerebral (Prybyla și Wang, 1968; Sager și colab., 1965), se administrează cu precădere în sindroamele vertiginoase centrale, precum și în cele periferice asociate cu stări de anxietate.

1) *Preparatele de Hidroxizin* (Atarax) sînt sedative neuropsihice și moderatoare ale excitabilității labirintice, cu indicație îndeosebi în vertijul de natură neuro-vegetativă. Dozaj : zilnic 1/2 tabletă—3 tablete (sau, la nevoie, 1/2—1 fiolă i.m.).

2) *Preparatele de Diazepam* (Valium, Seduxen) sînt utilizate ca anxiolitice și sedative în toate formele de vertij. Dozaj zilnic : 1—2 tabl. de 10 mg,

sau la nevoie, 1 fiolă i.m. (eventual foarte lent intravenos 10 mg în criza de vertij).

3) *Preparatele de Librium* (Napoton) au efecte similare cu ale benzodiazepinelor.

4) *Fenobarbital*-ul (Gardenal, Luminal, Fenobarbiton ş.a.) se administrează în doze de 0,10—0,20 g pe zi, îndeosebi în cazurile de „vertij" paroxistic epileptic, uneori în asociere cu alte droguri antiepileptice (Primidon, Fenitoin, Tegretol) în doze adecvate frecvenţei şi gravităţii crizelor psihosenzoriale vertiginoase şi adaptate la greutatea corporală. Se mai administrează şi în vertijul episodic de origine labirintică, respectiv îndeosebi în sindroamele Ménière (Walton, 1975).

3.2.1.6. MEDICAŢIA DIURETICĂ

Se utilizează îndeosebi în vertijul Ménière şi constă în administrarea de diuretice nemercuriale. Se utilizează preparatele de *Sulfonamide*, care acţionează ca inhibitori ai anhidrazei carbonice (vezi tratamentul epilepsiei). Prototipul de Sulfonamide-inhibitori ai anhidrazei carbonice — este *Acetazolamida*. (Preparate utilizate : Diamox, Ederen, Fonurit.) De pildă, medicamentul produs de industria noastră de medicamente, *Ederen* (2-acetil-amino-1-3-4 tiodiazol-5-sulfonamidă) se administrează în doze de 5—30 mg/kilogram greutate corporală, doza totală fiind divizată în mai multe prize pe zi, în funcţie de tabloul clinic şi de starea generală. Are indicaţie majoră în vertijul paroxistic din boala Ménière, deşi Walton (1975) deconsiliază utilizarea diureticelor, chiar dacă modificarea patologică esenţială în boala şi sindroamele Ménière este o hidropă a labirintului membranos.

3.2.1.7. PREPARATELE DE VITAMINĂ B_1 ŞI VITAMINĂ B_6

Pot fi utile ca terapie adjuvantă, fiind recomandate încă de Cossa (1958) în sindromul adevărat Ménière, în nevritele toxice (îndeosebi streptomicinice), în sindroamele vertiginoase menieriforme secundare intervenţiilor pe urechea internă, în labirintitele de alte cauze şi în vertijele de tip neurovegetativ.

3.2.1.8. ALTE PREPARATE

1) *Clorura de amoniu* (în capsule) a fost recomandată încă de Cossa (1958).

2) Soluţiile de *Bicarbonat de sodiu* (5—8%) administrate intravenos (20—40 ml) pot fi utile în terapia unor manifestări vertiginoase.

3.2.2. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Bolnavii cu manifestări vertiginoase trebuie să beneficieze de condiţii de securitate şi confort, în care se implică evitarea variaţiilor mari de temperatură, de presiune, de altitudine, precum şi schimbările brutale de direcţie.

De asemenea se vor evita toxicele (alcoolul, tutunul și cafeaua). În cadrul alimentației, se recomandă consumul de proteine și de hidrați de carbon, evitîndu-se mesele abundente și bogate în grăsimi. Fürstenberg (citat de Cossa, 1958) a recomandat regim absolut desodat în boala Ménière și în sindroamele menieriforme. Este recomandabil ca acești bolnavi să facă zilnic plimbări în aer liber și mai ales să evite deplasările cu avionul, vaporul etc. În cazurile în care vertijul este facilitat în apariția sa de eventuale tulburări oculare (strabism, diplopie etc.), adesea ignorate, este recomandabil ca toate acestea să fie corectate.

3.2.3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL MANIFESTĂRII VERTIGINOASE

În unele forme rebele de vertij poate fi luată în considerare eventualitatea unei ,,suprimări funcționale'' a labirintului periferic. Dar trebuie avut în vedere că tratamentul chirurgical nu poate fi încercat înaintea epuizării tuturor mijloacelor de terapie medicamentoasă și în nici un caz în vertijul consecutiv traumatismelor cranio-cerebrale. Intervenția chirurgicală poate fi efectuată exclusiv de o singură parte și numai de specialiști ORL, deoarece operația constă fie în *secționarea nervului vestibular*, fie în *deschiderea sacului endolimfatic* (Walton, 1975; Clairmont și colab., 1974; Coles, 1972; Greer, 1975). Indiferent de modalitatea de excludere sau distrugere a labirintului pe cale chirurgicală, se impune grija deosebită a conservării funcției auditive. Totuși, Walton (1975) și Coles (1972) sînt de părere că în atacurile de vertij frecvente și severe din boala Ménière, care interesează doar o ureche, este justificată *labirintectomia*, cu toate că se conferă o surditate permanentă, iar la indivizii bătrîni, ataxia care succedă intervenției (care de obicei este de scurtă durată) poate să fie foarte persistentă. Unii neurochirurgi au ajuns să practice secțiuni parțiale labirintice din nervul VIII (Walton, 1975).

Bineînțeles că în neurinoamele de acustic și în arahnoiditele de fosă posterioară, se impune intervenția neurochirurgicală (Dandy, Frazier și Mc Kenzie, Walsh și Addson, citați de Cossa, 1958; Arseni și colab., 1973).

3.2.4. METODE FIZIOTERAPICE

În ultimul timp se evită metodele chirurgicale, prin utilizarea de ultrasunete pentru ,,eliminarea funcțională'' a labirintului patologic. Deși nici cu această eventualitate simptomatologia nu dispare complet, se oferă totuși bolnavului, în situații disperate, perspectiva unei ,,vieți fără vertij'' (Stoica, 1978). Walton (1975) a apreciat că distrucția labirintului membranos cu ajutorul undelor ultrasonice rămîne metoda cea mai efectivă (în cazurile rebele la terapia medicamentoasă), avînd mici riscuri și beneficiind de avantajul de a păstra auzul intact.

3.2.5. SINTEZĂ-DIAGNOSTIC-TRATAMENT ÎN MANIFESTĂRILE VERTIGINOASE

După cum am văzut, manifestările vertiginoase sînt deosebit de variate ca etiopatogenie și forme clinice și, bineînțeles, terapia trebuie bine individualizată. Ca atare, găsim util să prezentăm o ,,sinteză-diagnostic-tratament“ după o serie de lucrări moderne din literatura de specialitate (Clairmont și colab., 1974; Coles, 1972; Greer, 1975).

Vom începe prin a prezenta utila schemă publicată de Clairmont și colab. (1974) (fig. 113).

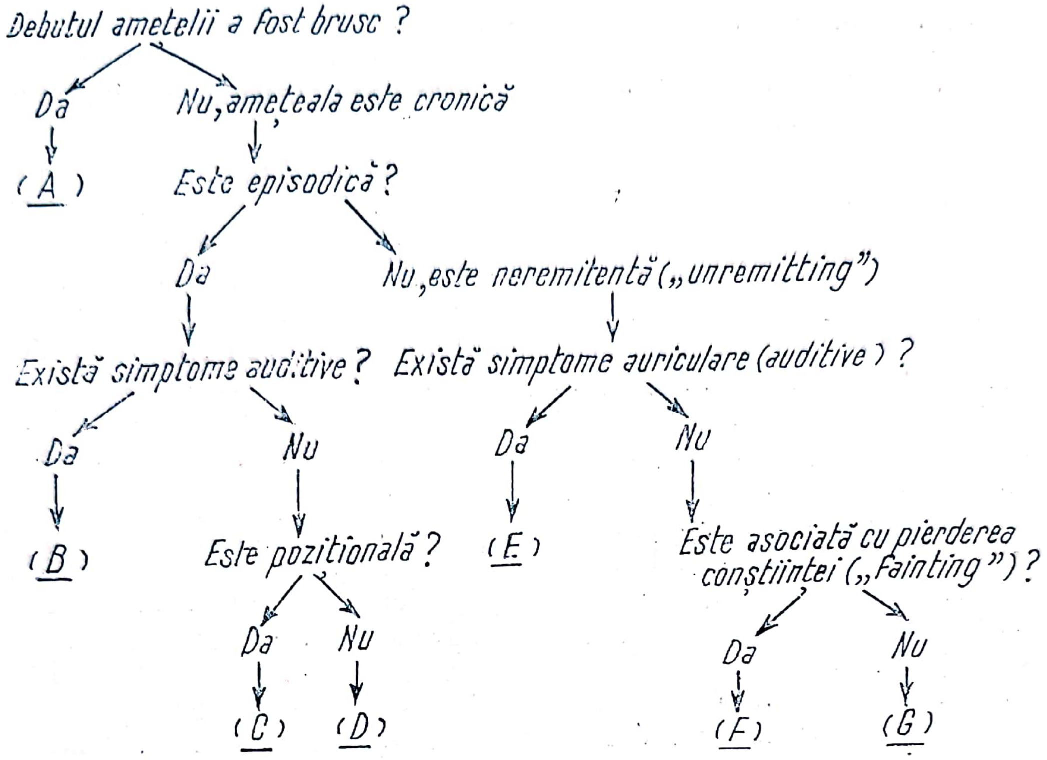

Debutul ameţelii a fost brusc ?
Da
(A)
Nu, ameţeala este cronică
Este episodică ?
Da
Nu, este neremitentă („unremitting")
Există simptome auditive ?
Există simptome auriculare (auditive) ?
Da
(B)
Nu
Este poziţională ?
Da
Nu
(C)
(D)
Da
(E)
Nu
Este asociată cu pierderea conştiinţei („fainting") ?
Da
Nu
(F)
(G)

Fig. 113 — Sinteză-diagnostic-tratament în diversele forme de vertij (după Clairmont și colab., 1974).

Conform acestei scheme, vom comenta, după Clairmont și colab. (1974) și Greer (1975) posibilitățile diagnostice și terapeutice pe grupele de la A la G, cu unele precizări ale noastre:

A) *Amețeala cu debut brusc (grupa A)*, cu alură violentă, sub forma unui atac primar de vertigo la un bolnav sub 40 de ani este de obicei revelatoare pentru o labirintită nespecifică, posibil virotică și poate fi precedată de o infecție a căilor respiratorii superioare. Tratamentul va consta din repaus la pat și administrarea orală de 10 mg Proclorperazină (sinonim: Emetiral) tot la 4 ore sau 50 mg Dimenhydrinate tot la 6 ore, pînă la dispariția simptomelor. Dacă bolnavul a avut și o concomitentă cefalee severă, persistentă, se va practica o rahicenteză pentru examen lichidian în vederea depistării unui proces infecțios care să preceadă o eventuală terapie cu antibiotice. La un bolnav de peste 40 de ani, o amețeală bruscă poate reprezenta manifestarea unei tulburări vasculare în domeniul arterelor vertebrală sau bazilară, ori la nivelul ramurii auditive interne, iar antecedentele pot releva simptome precedente de ateroscleroză, de hipertensiune arterială, sau de suferință cardiovasculară. Terapia implică, în cadrul spitalizării, medicație vasodilatatoare (Papaverină, preparate de Complamin, Hydergine etc.). Clairmont și colab. (1974) recomandă și histamină 1 μg/kg/min., de preferință o soluție de 2,75 mg (1 fiolă) de histamină în 250 ml dextroză 5%, în administrare lentă (12 picături pe minut), în aşa fel încît tensiunea arterială să nu depăşească 15 cm Hg. Tot Clairmont şi colab. (1974) au apreciat că o efectivă vasodilataţie otică poate fi realizată cu un amestec gazos de 5% sau 10% CO_2 şi 95% sau 90% O_2. Autorii citaţi nu recomandă blocarea ganglionilor simpatici cervicali. Pentru prevenirea fenomenelor de „sludge", autorii recomandă 500 ml soluţie Dextran 10% tot la fiecare 12 ore, timp de 3 zile (în care, în caz de cefalee, se poate adăuga histamină). Se poate lua în considerare şi terapia anticoagulantă. Se tratează şi boala de bază cardiovasculară.

Un atac de vertij brusc, primar, poate să fie şi urmarea unui puternic stres fizic (zbor la înălţime, ascensiune alpină, explozie etc.) sau emoţional. Bolnavul poate preciza că a simţit o bruscă „pocnitură" sau un brusc „zgomot" în urechi, urmate de scăderea auzului şi de vertije. Bolnavul, în aceste situaţii, trebuie îndrumat la un otolog, care va recomanda internarea imediată, cu repaus complet, medicaţie sedativă (Diazepam 10 mg tot la 6 ore) şi vitaminică (Vit. C, Vit. B_1, Vit. B_6). Va trebui luată în considerare explorarea chirurgicală a urechii pentru ruptură a ferestrei rotunde sau ovale, dacă auzul bolnavului, în special discriminarea vorbirii, nu se ameliorează în decurs de 72 de ore.

B) *Vertijul episodic cronic cu simptome auriculare (grupa B)*, în care bolnavul menţionează astfel de simptome auriculare asociate (ca de pildă „greutate" într-o ureche, tinitus şi/sau scăderea auzului) are, foarte probabil, o cauză otologică, care va fi precizată de către O.R.L.-ist (otită cu sau fără mastoidită) şi tratată cu antibiotice şi cu un procedeu chirurgical posibil. Clairmont şi colab. (1974) apreciază că doar aproximativ 5% din bolnavii cu vertij recurent au boala Ménière (hidropizie endolimfatică). Diagnosticul de boală Ménière nu poate fi făcut la primul atac vertiginos, ci doar după o perioadă de timp. Testul cvasidecisiv este audiometria corect efectuată, care în boala Ménière arată o scădere unilaterală de tip neurosenzorial. Hipoacuzia neurosenzorială bilaterală, egală, este o modificare incertă. Această hipoacuzie unilaterală va trebui să fie diferenţiată de neurinoamele acustice prin audiometrie diferenţiată, stimulare calorică, electronistagmografie, explorări neurologice şi neuroradiologice. Se apreciază (Clairmont şi colab., 1974) că terapia medicală în boala Ménière este empirică şi că intervenţia chirurgicală se practică doar în cazurile refractare la tratament medical. De obicei se recomandă : regim hiposodat, vasodilatatoare (acid nicotinic sau un preparat de acid nicotinic, histamină, papaverină etc.). Uneori pacienţii cu boala Ménière prezintă alergii alimentare şi, ca atare, se administrează antihistaminice (unul din preparatele amintite, de obicei clorfeniramină) tot la 6 ore. Se ştie că uneori se asociază şi o deficienţă tiroidiană, sau alţi factori, care pot favoriza hidropizia endolimfatică şi care trebuie trataţi. Se interzic nicotina, cafeaua şi alte stimulente ale SN.

C) *Vertijul cronic, episodic, fără simptome auriculare, dar legat de „poziţia" capului şi a corpului, respectiv „poziţional"* (grupa C) ridică o serie de probleme de diagnostic, care trebuie clarificate : a) neuropatie, îndeosebi diabetică ; b) tulburare de vedere necorectată ; c) deficite vestibulare de diverse naturi ; d) cervicartroză (cu sindrom Barré-Liéou), manifestată la rotaţia capului ; e) alte suferinţe ale coloanei cervicale. Tratamentul este, desigur, atît etiologic, cît şi simptomatic (cu clasicele antivertiginoase), la care se adaugă recomandarea de evitare a unor mişcări bruşte ale capului.

În caz de sindrom Barré-Liéou prin cervicartroză se asociază, în perioadele vertiginoase, și terapie analgezică-antireumatică, precum și vasodilatatoare (papaverină, aspirină, formula ,,Monotrean'').

D) *Vertijul cronic, episodic, fără simptome auriculare și nelegat de poziția capului (grupa D).* Se apreciază că mulți dintre acești bolnavi utilizează medicamente antihipertensive, sedative, tranchilizante, diuretice, hormonale sau ,,spray''-uri nazale, care ar putea cauza aceste stări vertiginoase. Se recomandă utilizarea discontinuă a acestora sau reducerea dozelor. Femeile care utilizează anticoncepționale pe cale orală pot avea adesea amețeli și cefalee, care dispar la suprimarea acestora. Alteori este vorba de o tulbarare ,,psihosomatică'' legată de anxietate (de multe ori cu hiperventilație), care se corectează printr-o medicație sedativ-tranchilizantă. Bolnavii cu manifestări vertiginoase după traumatisme craniene și ale coloanei cervicale trebuie investigați neurologic, neurochirurgical și ortopedic și tratați în consecință.

Să nu uităm că femeile pot avea, la menopauză, manifestări vertiginoase episodice, asociate cu tulburări de ordin nevrotic și de comportament. Terapia antivertiginoasă trece pe plan secundar, în primul rînd administrîndu-se preparate hormonale, diuretice și sedativ-tranchilizante.

Manifestările vertiginoase asociate cu alte simptome în cadrul migrenelor (scotoame, grețuri, vărsături, fotofobie etc.) răspund adesea favorabil la preparatele de ergotamină asociate cu alcaloizi de radix belladonnae și fenobarbital.

E) *Vertijul cronic, neremitent, asociat cu simptome auriculare (grupa E).* În primul rînd se iau în considerare neurinoamele acustice și alte tumori de unghi pontocerebelos, care pot produce atît manifestări vertiginoase cronice neremitente, cît și manifestări vertiginoase episodice cu simptome auditive. Implicațiile terapeutice sînt clare și nu le comentăm.

F) *Vertijul cronic, neremitent, fără simptome auditive, dar cu pierderea conștiinței (grupa F).* Trebuie precizat că sincopele nu apar niciodată în afecțiuni labirintice, dar ele pot fi precedate de manifestări vertiginoase. Trebuie avut în vedere faptul că bolnavii cu insuficiențe circulatorii vertebrobazilare sau cu afecțiuni obliterante carotidiene atero- sau arterioscle-rotice au, de cele mai multe ori, manifestări vertiginoase persistente, cu exacerbări mai severe, însoțite de cefalee, obnubilări de vedere și ,,eclipse'' de conștiință, eventual chiar cu vertitabile sincope. O colaborare multidisciplinară (neurolog, cardiolog, chirurg vascular) și explorări corespunzătoare vor stabili diagnosticul și terapia adecvată (medicală sau chirurgicală specific vasculară).

La un bolnav cu antecedente cardiace (manifestări anginoase, infarct miocardic etc.) care prezintă manifestări vertiginoase cronice, neremitente, cu pierdere de conștiință, dar fără simptome auditive, se va putea suspiciona o aritmie cardiacă sau un ,,flutter'', cu o consecutivă irigație vasculară cerebrală neadecvată. Examenul cardiologic (inclusiv ECG) va preciza diagnosticul și terapia bolii cardiace cauzale.

Sincopele și manifestările vertiginoase care evoluează în cadrul unei hipersensibilități de sinus carotidian sau prin alte mecanisme vor fi evidențiate prin explorări complexe de reflectivitate sinocarotidiană, vagală etc. și tratate corespunzător (Corfariu, 1978).

G) *Vertijul cronic, neremitent, fără simptome auditive și fără pierdere de conștiință (grupa G).* Aici se pot include mai multe categorii de bolnavi :

1) Bolnavii nevrotici pot prezenta episoade ,,vagi'', dar uneori ,,dramatice'' de vertij, în care terapia sedativ-tranchilizantă este salutară. 2) Hipertensiunea arterială poate determina manifestări vertiginoase. De multe ori, însă, vertijul este un efect secundar al drogurilor antihipertensive (în special diuretice) și remanierea acestor terapii poate suprima manifestările vertiginoase. 3) Hipotensiunile ,,posturale'' sînt aproape constant însoțite de manifestări vertiginoase, care pot fi îndepărtate printr-un tratament adecvat cu tonice, Hydergine, preparate de deltafluorohidrocortizon (Astonin ,,Merck'' de pildă) sau alte preparate de ,,stabilizare'' a tensiunii arteriale sistemice și cerebrale (Efortil, Isoprenalin, Novodrin, Novadral, ultimele trei preparate fiind produși de izopropilamină, care sînt beta-adrenomimetice, stimulînd receptorii beta$_1$ și beta$_2$-adrenergici), stricnină și regim alimentar corespunzător. 4) În anemii sînt bine cunoscute amețelile, care dispar la o terapie corectă a anemiei. 5) Bolnavii diabetici se plîng adesea de manifestări vertiginoase (de obicei vagi, dar frecvente), care cedează la regim și tratament antidiabetic. 6) În alte boli hematologice (leucemii de pildă) amețelile sînt obișnuite. 7) În tireotoxicoză, contextul clinic poate cuprinde și manifestări vertiginoase, rezolvabile prin terapia adecvată. 8) Sînt cunoscute și amețelile pe care le pot prezenta bolnavii care utilizează în mod cronic, prelungit, analgezice și/sau agenți psihotropi. Suprimarea acestora face să dispară amețelile.

4. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE SOMN

4.1. BAZELE FIZIOLOGICE, FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACODINAMICE ALE TERAPIEI TULBURĂRILOR DE SOMN

Aceste baze au fost expuse de noi în lucrări și monografii din ultimii ani (Popoviciu și colab., 1972, 1978; Popoviciu, 1978), precum și în vol. I al Tratatului nostru de Neurologie (Arseni, 1979). Ca atare, pentru a nu repeta, trimitem cititorul la aceste lucrări.

4.2. TRATAMENTUL HIPERSOMNIILOR

4.2.1. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Este obligatoriu acolo unde sîntem în măsură să putem stabili etiologia, îndeosebi în *hipersomniile simptomatice* (la bolnavii cu afecțiuni vasculare cerebrale, cu suferințe cardiace și modificări hemodinamice consecutive, cu insuficiențe respiratorii sau renale, în encefalopatiile hepatice și hepato-portale, în hipersomniile postencefalitice sau posttraumatice, în encefalitele și în meningoencefalitele acute, în hipersomniile din hipotiroidism etc.). În hipersomniile ,,funcționale'' idiopatice (ca de pildă în narcolepsie) nu se cunoaște încă un tratament etiologic, întrucît însăși mecanismele etiopatogenice sînt mult discutate și controversate (Popoviciu și colab., 1972, 1978; Passouant și colab., 1968, 1969).

4.2.2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Este eminamente *simptomatic*, vizînd eliminarea sau ameliorarea stărilor de somnolență, respectiv a atacurilor de hipersomnie, dar unele preparate acționează și *patogenetic*. În acest scop se utilizează drogurile „*agripnotice*" (Daly și Yoss, 1974) sau, după denumirea curent utilizată, *psihoanalepticele*, care după Delay și Deniker (1964) se clasează în trei grupe :

A) **Stimulente ale vigilenței (noo-analeptice).** Acestea se mai numesc și *substanțe psihotone, substanțe psihoenergizante* (Delay și Deniker, 1964 ; Passouant și colab., 1964, 1967) sau *neurostimulente neconvulsive* și cuprind patru grupe de medicamente :

1) *Amine sintetice simpaticomimetice*. Din acest grup fac parte în special *amfetaminele*, care sînt eficace atît în hipersomniile simptomatice (acolo unde nu există contraindicații), cît și (mai ales) în narcolepsie : a) Betafenilisopropilaminele racemice (Amfetamina, Benzedrina, Ortédrine) ; b) Betafenilisopropilaminele dextrogire (Dexamfetamina, Maxiton, Déxedrine, Dexphenmetrazine) ; c) Metilamfetaminele racemice (Pervitine, Vonédrine) ; d) Metilamfetaminele dextrogire (Méthedrine) ; e) Amfetaminele levogire (Lévedrine).

Acțiunile stimulente centrale, de vigilizare, ale amfetaminelor, derivă din efectele lor asupra metabolismului noradrenalinei, pe de o parte prin eliberarea crescută de noradrenalină și prin scăderea fixării catecolaminelor la nivelul locurilor de stocaj (Pletscher, 1965, citat de Popoviciu și coab., 1972, 1978), pe de altă parte prin scăderea inactivării enzimatice a catecolaminelor prin M.A.O. (Naquet și Mercier, 1959, citați de Popoviciu și colab., 1972, 1978 ; Sigwald și colab., 1967).

S-a remarcat (Roth și colab., 1974 ; Popoviciu și colab., 1972, 1978) că atît preparatele de amfetamină, cît și cele de imipramină scad în mod remarcabil duratele somnului REM și cresc duratele veghei și ale somnului NREM, cu alte cuvinte că „atacă" anomalia esențială a bolii Gélineau, respectiv „hiperactivitatea" somnului REM.

Dozele de benzedrină pot varia, în funcție de masivitata și de tipul hipersomniei, precum și de reactivitatea individuală, între 15—20 mg pe zi (de obicei) și 100—200 mg. Preparatul românesc de benzedrină (sinonim cu Amphetamini sulfas, Ortédrine, Psychoton și Aktedron) se află în comprimate de 3 mg și se administrează, în experiența noastră, în doze de 9—18 mg pe zi. Se pare că amfetaminele dextrogire (Déxedrine, Maxiton) au efecte mai bune, implicînd și avantajul de a nu da efecte secundare cardiovasculare (Dement și colab., 1966), deși Passouant și colab., (1964) au obținut ameliorări și chiar vindecări persistente la narcoleptici prin terapie îndelungată cu amfetamină levogiră (Lévédrine, 2 × 20 mg pe zi). Dealtfel și Parkes și Fenton (1973), studiind cei doi izomeri ai amfetaminei, adică levo (—)-amfetamina și dextro(+)-amfetamina, au ajuns la concluzia că dextro (+)-amfetamina este mai eficientă în reducerea atacurilor de somn, dar că ambii izomeri influențează prea puțin (sau deloc) simptomele auxiliare ale narcolepsiei (atacurile de cataplexie, halucinațiile hipnagogice, paraliziile de somn și diplopia), fapt semnalat și de Guilleminault și colab. (1974) și de Popoviciu (1978). În ultimii ani, o serie de cercetători (Daly și Yoss, 1974 ; Murray și Foley,

1974) au demonstrat că cea mai bine tolerată este methamfetamina, care produce cele mai mici efecte secundare de tip simpaticomimetic (tahicardie, palpitații, tremurături, anxietate). După Daly și Yoss (1974), aceasta trebuie administrată la început într-o singură priză, în doze variabile, în funcție de severitatea narcolepsiei (20—40 mg), dar ulterior se administrează două sau trei prize pe zi, putîndu-se ajunge în formele severe pînă la 100 mg în 24 de ore. Aceiași autori de mai sus au arătat că uneori este necesar ca methamfetamina să fie asociată cu un preparat de Methylfenidate, pentru a se evita stările de agitație din orele de seară.

Parkes și Fenton (1973) și Guilleminault și colab. (1974) au atras atenția asupra pericolului asocierii de amfetamine cu antidepresoare triciclice (Clomipramină), întrucît pot apărea grave efecte toxice (creșterea tensiunii arteriale, reacții depresive, reacții psihotice, stări confuzionale, stări de dezorientare și tulburări de comportament).

2) *Substanțe pishotone sintetice cu acțiune simpaticomimetică redusă sau nulă* :

a) *Derivații de benzhidrol* (alfa-2-piperidilbenzhidrol) sînt lipsiți de efectele neplăcute ale aminelor simpaticomimetice și de acțiunile euforizante ale amfetaminelor. Efectele vigilizante ale preparatelor din acest grup (Pipradrol, Meratran, Gerodyl, Leptidrol) în doze de 20—90 mg pe zi sînt similare cu cele ale amfetaminelor (Predescu 1968; Popoviciu, 1972, 1978; Sigwald și colab., 1967).

b) *Preparatele de methyl-phenidate* reprezintă substanțe psihotonice cu efecte stimulente centrale asemănătoare cofeinei și amfetaminelor. Exercită acțiuni excitante în special asupra zonelor rostrale ale F.R. mezodiencefalice. Se cunosc numeroase preparate : Ritaline (Ciba), Ritalin și Centedrin. O serie de autori (Daly și Yoss, 1974, Guilleminault și colab., 1974 ; Murray și Foley, 1974) au arătat că preparatele de methylphenidate (Ritalin) în doze de 20—100 mg pe zi sînt preferabile în narcolepsie și în sindroamele narcoleptice, întrucît au acțiune promptă și produc puține efecte secundare. Au însă acțiune de scurtă durată (maximum 3—5 ore) și, ca atare, se administrează cu aproximativ 45 de minute înainte de mese, sau imediat după mese. Aceste preparate au remarcabile efecte și asupra atacurilor de somn, cît și asupra simptomelor auxiliare ale narcolepsiei, iar efectele secundare (irascibilitate, anorexie, insomnie, reacții pruriginoase și eritematoase cutanate, tahicardie) sînt mici și apar doar la doze foarte mari (Daly și Yoss, 1974; Murray și Foley, 1974). Noi am utilizat preparatul Centedrin, în doze de 10—20 mg (Popoviciu, 1972, 1978).

c) *Preparatele de Lévophacetopérane* (*Lidépran*) dau bune rezultate în narcolepsii și în sindroamele narcoleptice în doze de 10—40 mg pe zi (Devic și colab., 1967 ; Popoviciu 1978 ; Sigwald și colab., 1967).

d) *Alte medicamente „psihotone" sintetice* : Préludine (Oxazimédrine) ; Linyl (Phentermine) ; Lucofène (Clorphentermine) ; Deltamine (preparat de Pemoline).

3) *Efedrina* reprezintă un analeptic cu bune efecte stimulente și vigilizante, recomandată în tratamentul narcolepsiei și al altor sindroame hipersomniace în doze de 50—200 mg pe zi (Daly și Yoss, 1974 ; Popoviciu și colab., 1978).

4) *Cofeina* este un stimulent al SNC, acţionînd în special asupra cortexului senzorial, asupra cortexului motor, precum şi asupra trunchiului cerebral şi a măduvei (Cuparencu şi colab., 1976). Jouvet (1967) a demonstrat că de fapt cofeina acţionează ca şi amfetaminele, adică suprimînd atît S.L., cît şi mai ales somnul REM şi crescînd ,,cantităţile'' de veghe.

B) **Stimulente ale „dispoziţiei"** (timoanaleptice sau antidepresoare). Acest grup cuprinde *trei subgrupe* de medicamente: 1) *Antidepresoarele triciclice*; 2) *Inhibitorii monoaminooxidazelor* (*IMAO*); 3) *Litiul*.

Cele mai utilizate sînt *medicamentele antidepresoare triciclice, respectiv derivaţii iminodibenzilului*: a) *Imipramina* (Tofranil, Deprinol, Antideprin); b) *Preparatele de Desipramină* sau *Desmethylimipramine* (Pertofran, Norpramine); c) *Clorimipramina* sau *Clomipramina* (Anafranil); d) *Trimipramina* (Sapilent, Surmontil).

Aceşti derivaţi de iminodibenzil au acţiuni stimulente, deşi produc sincronizarea traseelor EEG (Delay şi Deniker, 1964; Popoviciu şi colab., 1966, 1967, 1968, 1969, 1972, 1978). Se presupune că Imipramina şi preparatele înrudite interferează acţiunea mediatorilor chimici din SNC. Astfel, ele inhibă încorporarea catecolaminelor prin membrana neuronală presinaptică. Această inhibiţie se realizează prin blocarea sistemelor active ,,de pompe'' care intervin în transportul catecolaminelor prin membranele celulare. În urma acestui blocaj, se produce acumularea extracelulară a catecolaminelor, care vor acţiona asupra receptorilor postsinaptici. Efectele preparatelor de iminodibenzil s-au mai atribuit şi creşterii sensibilităţii sinapselor adrenergice din F. R. a trunchiului cerebral la acţiunea catecolaminelor. Se mai presupune că în mecanismul de acţiune al Impiraminei intervine şi serotonina, în sensul că Imipramina produce o inhibiţie a penetraţiei monoaminelor cerebrale în depozite (Pöldinger, 1972). S-a demonstrat (Cadilhac, 1976; Guilleminault şi colab., 1974; Hishikawa şi colab., 1966; Murray şi Foley, 1974; Passouant şi colab., 1970; Popoviciu şi colab., 1978; Szabó şi Popoviciu, 1969; Whitman şi colab., 1960) că Imipramina şi Desimipramina sînt capabile să crească durata totală a somnului, dar să diminueze şi chiar să suprime apariţia somnului paradoxal (REM), prin acţiunea inhibitorie asupra mecanismelor care induc somnul REM. În acest mod, ele produc rărirea sau dispariţia acceselor narcoleptice de somn, precum şi a atacurilor cataplectice, a paraliziilor de somn şi a halucinaţiilor hipnagogice. Noi (Popoviciu şi colab., 1978) am utilizat cu succes preparatul românesc Antideprin (sinonim cu Tofranilul) în doze de 75—200 mg pe zi.

Se apreciază actualmente că antidepresoarele triciclice se pot utiliza cu mai multă siguranţă şi fără pericole în narcolepsii-cataplexii decît preparatele de IMAO, deşi ultimele sînt de asemenea efective în tratamentul acestor sindroame (Cadilhac, 1976; Gillin, 1976). Se pare că cea mai bine tolerată şi mai eficientă este Clomipramina (Clorimipramina), urmată de Imipramină şi apoi de Desipramină (Cadilhac, 1976; Guilleminault şi colab., 1974; Passouant şi colab., 1970). Baumgarten şi Bushart (1970) au propus un preparat de IMAO (Nialamid), 50 mg pe zi (2—3 comprimate de 25 mg), în combinaţie cu Efedrină (1/2 comprimat de 0,025 g dimineaţa şi 1/4 de comprimat după amiază). Această combinaţie influenţează favorabil metabolismul catecolaminic şi sarotoninic.

Popoviciu și colab. (1978) au obținut bune rezultate la unii narcoleptici, utilizînd doze moderate de Efedrină, în asociație cu Meclofenoxat.

Din cele arătate mai sus, se desprinde concluzia că atacurile de hipersomnie în somn lent (,,NREM sleep''), respectiv majoritatea hipersomniilor secundare, răspund favorabil la terapia cu Amfetamine. În schimb, narcolepsiile veritabile, asociate cu simptome auxiliare (cu ,,tetradă''), respectiv legate de dereglări ale mecanismelor somnului REM nu răspund prea favorabil la stimulentele clasice, ci reacționează bine la medicamente ,,REM-supresoare'' ca triciclicele, preparatele de IMAO și derivații de Phenelzine, respectiv de Methylphenidate.

C) **Alte diverse stimulente** (psihotonice sau psihoenergizante). Se pot utiliza (de cele mai multe ori în asociere cu preparatele descrise anterior la paragrafele A și B), o serie de *alte substanțe psihotonice sau psihoenergizante*, după cum urmează : a) *Cardiazolul* ; b) *Preparatele de Bémégride* : Mégimide sau Ahypnon (Naquet și Mercier, 1959, citați de Popoviciu, 1972 ; Sigwald și colab., 1967 ; Popoviciu și colab., 1978) ; c) *Stricnina* ; d) *Substanțe psihotone de ,,reglare metabolică''* (Sigwald și colab., 1967). Aci se încadrează *preparatele de Centrofenoxină* (Meclofenoxat, Helfergin, Lucidril, ANP 235). Aceste preparate de Centrofenoxină sînt fitohormoni sintetici, derivați ai acidului p-clorfenoxiacetic, cu acțiune psihotonă, influențînd îndeosebi scoarța, F.R. și neurosecreția hipotalamohipofizară. Se consideră că Centrofenoxinele sînt reglatoare metabolice ale celulei nervoase, intervenind în ameliorarea proceselor biochimice (absorbția și utilizarea glucozei, oxidoreducerea), precum și în protejarea neuronilor față de fenomenele hipoxice (după Cuparencu și colab., 1976). Se pare că potențează și acțiunea centrală a adrenalinei. Popoviciu și colab. (1978), utilizînd preparatul românesc Meclofenoxat (3 — 12 comprimate de 100 mg, respectiv 400 — 1 200 mg pe zi), au obținut bune rezultate la hipersomniacii tratați ; e) *Preparatele de Piracetam* (Nooleptil ; Normabain) sînt derivați ai acidului gama-aminobutiric și, prin acțiunea stimulentă asupra proceselor metabolice cerebrale (acțiuni nooleptice), intervin favorabil în unele hipersomnii (în doze de 600 — 1 200 mg pe zi, de obicei în administrare perorală) ; f) *Alte psihotonice cu acțiune favorabilă*, ca adjuvante : acidul glutamic, preparatele fosforice, acidul ascorbic, hormonii steroizi etc.

D) Tratamentul narcolepsiei și al crizelor cataplectice cu inhibitori (antagoniști) ai serotoninei. Pornindu-se de la unele ipoteze (Broughton, 1971, 1972), după care sindromul narcoleptic ar putea să fie determinat de o activare inadecvată, respectiv de o hiperactivitate a zonelor serotonergice ale trunchiului cerebral, inductoare se somn, s-a preconizat blocarea acțiunii serotoninei, în scopul prevenirii intruziei inadecvate a somnului și a scurtării somnului REM, declanșat de sistemele serotonergice. Astfel, o serie de autori, printre care și Wyler și colab. (1975) au utilizat preparatul *Methysergide*, care este un inhibitor al serotoninei. Toți bolnavii tratați cu acest preparat au reacționat favorabil, prin eliminarea atacurilor de somn și a crizelor cataplectice. Autorii citați au ajuns la concluzia că paroxismele de somn REM și de cataplexie ar putea fi astfel ,,declanșate'' în mod secundar de către sistemele serotonergice, care ar putea să activeze căile noradrenergice ce deservesc somnul REM. Se impun însă o serie de precauții în administrarea de Methysergide, întrucît acesta produce uneori complicații (procese fibrotice aortice, cardiace, intestinale și în spațiile retroperitoneale).

4.2.3. MIJLOACE TERAPEUTICE ADJUVANTE ÎN DIVERSE FORME PARTICULARE DE HIPERSOMNII

1) Terapia tulburărilor de comportament din sindromul Kleine-Levin-Critchley.

2) Tratamentul afecțiunilor cardiace, respiratorii, renale, hepatice etc. în cazul hipersomniilor simptomatice cu etiopatogenie definită.

3) Tratamentul în sindroamele pickwickiene implică următoarele măsuri : a) se impune o atentă supraveghere a acestor bolnavi și o profilaxie a obezității, prin prescrierea unui regim hipocaloric ; b) întrucît s-a constatat că respirația începe să se modifice în stadiile Ia, Ib, și III, dar că ea devine mult alterată, respectiv ineficientă în stadiile II de somn și mai ales în stadiile REM, se recomandă la acești bolnavi să doarmă în decubit lateral, evitînd decubitul dorsal. Această poziție favorizează respirația eficace și stabilizarea somnului în stadiile Ia, Ib și mai ales în somn lent profund (S.L.P.), evitînd apariția de stadii II și mai ales de REM. În plus, se știe că în decubit dorsal se accentuează tulburările respiratorii obstructive și apar apneile, datorită hipotoniei musculaturii orofaringiene și velare (Popoviciu și colab., 1972, 1973, 1978) ; c) se mai recomandă exerciții fizice și gimnastică medicală, inclusiv exerciții de respirație ; d) preparatele de Imipramină (Antideprin, Tofranil, Clorimipramin) sînt deosebit de utile, întrucît reduc cantitățile de somn REM (în care se produc cele mai frecvente și mai prelungite apnei), acționînd deci direct asupra somnului, pe de altă parte ele combat hipotonia orofaringiană, care în mare măsură se află la originea respirației ineficace, respectiv a apneilor obstructive (Guilleminault și colab., 1972, 1974 ; Popoviciu și colab., 1973, 1978) ; e) trebuie să se țină seama de pericolul administrării seara a unor hipnotice (barbiturice în special, dar și a unor benzodiazepine), care au efecte nocive, prin inhibarea centrilor respiratori, cu accentuarea apneilor obstructive centrale (Guilleminault și Carskadon, 1974) ; f) se impune o terapie cardiovasculară în cazul apariției decompensărilor cardiopulmonare ; g) în cazurile cu apnei frecvente și prelungite se impune traheostomia (Kuhlo, 1974).

4.3. TRATAMENTUL INSOMNIILOR

După cum am precizat anterior (Popoviciu, 1977), o uriașă literatură acumulată în ultimul deceniu, dar mai ales în ultimii ani, a încercat să rezolve terapia insomniilor, pe baza remarcabilelor progrese ale neurofiziologiei, ale farmacodinamiei experimentale și ale neuro- și psihofarmacologiei clinice. În consecință, principiile terapeutice moderne sînt mult diferite față de procedeele clasice, care sînt astăzi considerate învechite.

4.3.1. INDICAȚII GENERALE. PROCEDURI IGIENO-DIETETICE ȘI FIZIOTERAPICE

Tratamentul ideal este cel *etiopatogenic* : îndepărtarea cauzelor psihogene și/sau somatogene. O importanță deosebită trebuie să se acorde *igienei somnului* : culcarea la ore constante, respectarea liniștii și a altor condiții de igienă, evitarea activității profesionale prea monotone sau prea ,,anxiogene'' seara, folosirea raţională a timpului liber, alimentaţia corespunzătoare, evitarea meselor copioase şi tardive seara şi noaptea, evitarea aerului poluat etc. Se recomandă concentrarea activităţii fizice şi intelectuale în cursul zilei, evitîndu-se oboseala din preajma orei la care subiectul obişnuieşte să se culce. Kales şi Kales (1970) au arătat că exerciţiile fizice practicate cu cîteva ore înainte de culcare au efecte favorabile de potenţare a S.L.P. (stadiile III şi IV). Tot Kales şi Kales (1970) au recomandat ca plasarea în pat pentru culcare să se facă numai atunci cînd subiectul simte că va putea dormi, cînd se instalează somnolenţa. De asemenea, nu este indicat să stea în pat dacă nu adoarme, întrucît aceste ore petrecute în aşteptarea penibilă a somnului au un rol negativ asupra adormirii. Pacientul va trebui instruit să fie relaxat din punct de vedere intelectual înainte de culcare şi să nu se angajeze în activităţi mintale complexe şi nici în frămîntările psihice cotidiene. O psihoterapie bine condusă, adăugată la aceste reguli simple de igienă hipnoprofilactică, poate fi salutară. La unii insomniaci, o baie în apă călduţă de 37°, în care pacienţii să stea liniştiţi, relaxaţi timp de 15 minute, înainte de culcare, poate să inducă un somn bun (Delmas-Marsalet, 1968, citat de Popoviciu, 1977).

4.3.2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Se bazează pe utilizarea substanţelor *psihotrope*, care însă trebuie cu grijă selecţionate şi utilizate :

A) **Hipnoticele,** medicamente din grupul psiholepticelor, trebuie să îndeplinească o serie de condiţii (Hartmann şi Cravens, 1973 ; Kales şi colab., 1970) : a) să se poată administra, de preferinţă, pe cale orală ; b) să inducă rapid un somn bun, cît mai asemănător somnului fiziologic ; c) durata somnului indus să fie controlabilă ; d) subiectul să se simtă, după trezire, odihnit, bine dispus şi fără manifestări neplăcute (ameţeli, obnubilare, cefalee, astenie) ; e) utilizarea timp mai îndelungat a drogului să producă în mod constant aceleaşi efecte, fără să fie necesară mărirea dozelor ; f) să nu determine drog-dependenţă şi nici efecte cumulative în organism în cazul utilizării cronice ; g) să nu determine fenomene de sevraj la întreruperea terapiei ; h) să nu constituie un pericol pentru viaţă în caz de eventual supradozaj.

Administrarea medicamentelor în scop hipnotic se face de obicei prea simplist, fără un suficient discernămînt. Trebuie precizat că în cazul tulburărilor minore de somn, instaurarea curei psiholeptice nu este totdeauna justificată, şi că adesea simple măsuri de igienă, de ,,ritmare'' a activităţii şi a odihnei pot îmbunătăţi somnul. Considerăm însă obligatorie tratarea insomniilor mai grave şi/sau mai prelungite.

I) *Barbituricele* (fenobarbitalul, ciclobarbitalul, pentobarbitalul, butobarbitalul, pentotalul sodic, amitalul sodic, tiopentalul, secobarbitalul ş.a.) au fost şi sînt şi azi utilizate pe scară largă, deşi o serie de cercetări din ultimii ani (Kales şi colab., 1970, 1974, 1975 ; Jick, 1969 ; Brézinová şi colab., 1975 ; Popoviciu, 1977 ; Wickstrom, 1973) au arătat că somnul barbituric se deosebeşte mult de somnul fiziologic, îndeosebi prin diminuarea importantă a cantităţilor şi a procentajelor de somn REM, pe care ulterior organismul tinde să-l compenseze (prin fenomen de ,,rebound'') şi prin creşterea exagerată a S.L.P., pe care-l prelungesc și dimineața, producînd, ca atare, la mulți bolnavi, o stare de astenie, indispoziție, amețeli și chiar irascibilitate și depresie matinală. Fenomenele de ,,rebound'' ale somnului REM la servrajul de barbiturice implică reapariția și chiar agravarea insomniei, cu coșmare și alte tulburări psihice. Acest fenomen de ,,rebound'' al somnului REM poate apărea la mulți bolnavi chiar în timpul administrării drogului, în ultimele două treimi ale nopții, cu aceeași apariție de coșmare și de exacerbare a stării anxioase a individului. Totuși, dintre barbiturice se pot folosi, prin riscurile mult mai mici ale acestor fenomene amintite mai sus, următoarele (Brézinová și colab., 1975; Jick, 1969; Kales și colab., 1975; Kleitman, 1963); Secobarbitalul, în doze de 100—200 mg, Pentobarbitalul, în doze de 100 mg (preparat mai cunoscut: Nembutal) și Amitalul sodic 100—200 mg. Noi utilizăm preparatul românesc Dormital, în doze de 0,10 g pe comprimat, precum și combinația de Amital sodic, 0,10—0,20 g și Medinal 0,10 g în cașete (Popoviciu, 1977).

II) 1) *Cloralhidratul*, recomandat ca hipnotic încă de Fischer în 1903, a fost mult utilizat, dar din păcate, a fost părăsit de cei mai mulți clinicieni, pînă la reabilitarea sa de cercetătorii moderni. Kales și colab. (1970, 1972, 1974), Hartmann și Cravens (1973), Popoviciu (1977) și alții au arătat că preparatele de Cloralhidrat (soluție 3—4%, 1—2 linguri sau preparatele tipizate: Noctec, în doze de 0,5—1 g) au efecte hipnotice foarte bune, în sensul că scurtează latența somnului (bolnavul adormind după 10—15 minute de la ingerarea sa), că măresc durata totală a somnului, căruia nu-i ,,distorsionează arhitectura'' și care, deci, este foarte asemănător somnului fiziologic. Nu produce nici scăderea somnului paradoxal. Cloralhidratul prezintă însă dezavantajul că eficacitatea sa scade rapid, el putînd fi utilizat doar în tulburările pasagere de somn. 2) În schimb, tot din *grupa aldehidelor*, se folosesc cu succes prin avantajele amintite la Cloralhidrat, dar fără a avea eficacitate prea pasageră, preparatele de *tricloretil fosfat monosodic* (*Hipnogal* românesc, soluție 10%. Sinonime: Tricofos; Tricloryl; Glaxo). Se utilizează la adulți în doze de 2—4 g (4—8 lingurițe) seara; la copiii peste 7 ani, în doze de 1—2 lingurițe (500 mg — 1g), iar la copiii sub 7 ani, în doze de 1/2—1 linguriță (250—500 mg). Noi îl utilizăm fie singur, fie asociat cu Nitrazepam, fie alternativ (într-o seară 4—6 lingurițe Hipnogal, iar în seara următoare 2 comprimate de Nitrazepam ș.a.m.d.). În cazurile severe, se pot da, la adulți, pînă la 4 comprimate de Nitrazepam seara.

III) *Derivații dibenzodiazepinici* s-au dovedit, în urma studiilor efectuate în ultimii ani, drept medicamentele cele mai eficace și mai fiziologice în terapia insomniilor. Din acest grup fac parte următoarele preparate: 1) *Clordiazepoxid* (Sinonime: Librium, Napoton, Elenium). 2) *Diazepam* (Sinonime: Diazepam, comprimate de 0,10 g și 0,02 g; Valium). 3) *Oxazepam* (Sinonime: Praxiten, Serax). 4) *Nitrazepam* (Sinonime: Mogadon, Elveția, R.F.G.; Radedorm, R.D.G.: Nitrazepam, preparat românesc, comprimate de 0,0025 g (un sfert de mg). 5) *Medazepam* (Sinonime: Nobrium; Rudotel). 6) *Clorazepat* (Sinonime: Clorazepate dipotasium, S.U.A.; Tranxene, Abbott, în capsule de 2,5 mg). 7) *Flurazepam* (Sinonime: Dalmane; Dalmafort; Dalmadorm, comprimate de 15 și de 30 mg). 8) *Flunidazepam* (Sinonime: Flunitrazepam; Rohypnol, comprimate de 2 mg). 9) *Fosazepam* (comprimate de 30 mg). 10) *Temazepam* (capsule de 20 și de 30 mg). 11) *Triazolam* (comprimate de 0,5 mg). 12. *Clonazepam*.

Toți acești derivați dibenzodiazepinici, dar în special ultimele preparate (Nitrazepam, Clorazepat și mai ales Flurazepam și Flunidazepam) s-au dovedit a avea cele mai bune efecte reglatoare asupra somnului, acționînd cel mai fiziologic atît asupra insomniei (fără să modifice ,,arhitectura'' ciclică și fazică a somnului), cît și asupra anxietății, cu important rol patogenetic. Din acest motiv, dibenzodiazepinele mai poartă denumirea de ,,euhipnotice''. Menționăm că cercetări efectuate îndeosebi de Tissot (1965), Kales și colab. (1969, 1970, 1974, 1975), Brézinová și colab. (1975), Gaillard și colab. (1973), Gaillard și Tissot (1975), Karacan și colab. (1973), Jick (1969), Hartmann și Cravens (1973), Jovanović (1973), Wickstrom (1973), Caille și Bassano (1974), Vogel și colab. (1976) și Oswald și colab, (1973) au subliniat că dibenzodiazepinele (îndeosebi Nitrazepamul, Triazolamul, Flurazepamul și Flunitrazepamul) posedă remarcabile efecte de inducere a somnului și de menținere a posibilităților hipnice, precum și de eliminare a trezirilor nocturne, fără să producă deosebite modificări asupra structurii și organizării somnului fiziologic, îndeosebi fără să modifice latențele și duratele somnului REM, care în acest fel survine ciclic, cvasinormal (cu procente discret crescute). De asemenea, au acțiune de ,,netezire'' și asupra somnului lent, prin creșterea duratelor stadiilor II și III (și cu scăderea stadiilor IV). În plus, aceste medicamente sînt inofensive în caz de supradozaj, nu dau obișnuință, nu produc tulburări la sevraj, nu produc fenomene de ,,rebound'' ale fazelor REM la suprimare și au efecte deosebit de bune și asupra anxietății, pe care o elimină (prin acțiuni asupra F.R. și asupra conexiunilor F.R. cu scoarța și mai ales prin interceptarea circuitelor limbice). Sub acest aspect, tot mai multe studii arată neta superioritate a noilor dibenzodiazepinice, respectiv a Flurazepamului, a Flunitrazepamului (Caille și Bassano, 1974 ; Kales și colab., 1970, 1971, 1974, 1975 ; Gaillard și colab., 1973 ; Oswald și colab., 1973) și a preparatelor de Clorazepate dipotassium, în speță Tranxene (Karacan și colab., 1973). De un deosebit interes și cu mari perspective în terapia insomniilor se bucură în ultimii ani Flunidazepamul (R_0—OS—4200). Astfel, Monti și Altier (1975), Gaillard și colab. (1973), Gaillard și Tissot (1975) și alții au arătat că Flunidazepamul manifestă puternice proprietăți hipnogene (în doze de 1—2 mg), inducînd rapid un somn corespunzător, durabil, cu eliminarea trezirilor nocturne, cu prelungirea latenței pînă la apariția primei perioade de REM după adormire (dar fără ,,rebound'' ulterior), cu creșterea duratelor stadiilor II, însoțită de scăderea stadiilor III și IV, în schimb cu menținerea în limite cvasinormale a numărului și duratelor fazelor REM din cursul nopții și spre dimineață. În plus, Flunidazepamul are acțiuni favorabile, regularizatoare, asupra ritmurilor cardiace și respiratorii și asupra fluctuațiilor potențialelor electrodermale (Monti și Altier, 1975). Întreruperea terapiei nu produce fenomene de ,,rebound'' ale somnului paradoxal.

IV) *Tranchilizante hipnotice nebarbiturice* : 1) *Glutethimid* (Sinonim : Doriden). Se administrează în doze de 250 — 500 mg. 2) *Metaqualone* (Sinonime : Toraflon ; Somnotropan ; Sopor ; Toquilone ; Quaalude). Doze : 150—300 mg. 3) *Methyprylon* (Sinonim : Noludar). Doze : 300 mg. O serie de cercetări (Brézinová și colab., 1975 ; Goldstein și colab., 1971 ; Kales și colab., 1970) au stabilit că toate aceste medicamente au acțiuni mai bune decît ale hipnoticelor barbiturice, în sensul că durata totală a somnului crește și că latența adormirii scade, adormirea survenind mai rapid, iar trezirea, dimineața, se realizează destul de bine, fără senzația de oboseală, torpoare și apatie dată de barbiturice. Totuși, nu produc un somn fiziologic, din următoarele motive: scad duratele stadiilor III și IV și, în primele nopți, și duratele somnului paradoxal. În schimb, în nopțile următoare, respectiv mai ales după suprimarea acestor droguri, se produce un important „rebound'' de somn REM, cu visuri și coșmaruri și cu frecvente perioade de trezire, care fărîmițează somnul și procură senzații de oboseală, de anxietate și de rea dispoziție matinală.

V) *Neurolepticele*: 1) *Derivații de fenotiazină*. Mai utilizate pentru efectele lor sedative și hipnotice sînt: a) Clorpromazina; b) Trifluoperazina; c) Thioridazina; d) Thioproperazina; e) Levomepromazina. Toate acestea acționează asupra dopaminei și noradrenalinei cerebrale, crescînd durata totală a somnului (inclusiv procentajele somnului paradoxal). Dezavantaje: dau senzație de oboseală matinală, iar în cursul nopții produc visuri (adesea terifiante) și coșmaruri (Hartmann și Cravens, 1973; Guilleminault și Leygony, 1972). 2) *Rezerpina* (Sinonime: Serpasil, Raunervil, Hiposerpil, Rausedil, Rausedan, Sandril, Rivasin) golește veziculele sinaptice de conținutul lor de serotonină și de noradrenalină și antrenează odepleție a acestor doi neurotransmițători monoaminergici. La om, Rezerpina crește durata totală a somnului, dar în special a somnului paradoxal, scăzînd în același timp duratele stadiilor III și IV ale S.L. (Guilleminault și Leygony, 1972) și, din acest motiv, nu sînt hipnotice de preferat, întrucît somnul este agitat, cu visuri multe și cu coșmaruri, cupat de numeroase treziri, care se soldează cu oboseală matinală (Hartmann și Cravens, 1973). 3) *Butirofenonele*. Menționăm doar *Haloperidolul*, care se administrează îndeosebi în insomniile psihoticilor, cu rezultate destul de bune, deși distorsionează arhitectura somnului, prin creșterea masivă a S.L. și prin diminuarea procentajelor somnului paradoxal, dar fără a produce „rebound'' consecutiv (Guilleminault și Leygony, 1972). 4) *Neuroleptice hipnotice utilizate la nou-născut și la copii*. Este vorba de Theralen și de Neuleptil (capsule de 10 mg și picături: 1 pic. = 1 mg). Se administrează în doze în funcție de vîrstă (1—2—10 mg).

VI) *Sedativele clasice* sînt încă utilizate, cu rezultate destul de bune în insomniile nevroticilor (preparatele cu bromuri, în special în siropuri în care se asociază și cloralhidrat). O deosebită importanță practică, metodologică, trebuie acordată *sustragerii medicației hipnotice*, care trebuie făcută cu prudență, cu discernămînt și în mod individualizat, în funcție de particularitățile bolnavului. Este recomandabil ca sustragerea să se facă în mod treptat. De pildă, Kales și colab. (1970) recomandă să se sustragă cîte o doză terapeutică din cinci în cinci zile, iar după ce s-a ajuns la doza minimă, suprimarea să se facă după o perioadă de administrare intermitentă (cu pauze progresiv crescute).

B) **Psihoanalepticele,** îndeosebi *timoanalepticele* se recomandă ca terapie asociată, ținînd seama de relațiile dintre unele insomnii și stările depresive. Se pot utiliza *antidepresoarele triciclice* de tipul *Imipraminei* (Sinonime: Tofranil, Anafranil, Antideprin, Milipramin) și de tipul *Nortriptilinei* (Sinonime: Nortilen; Aventyl) și al *Amitriptilinei* (Sinonime: Laroxyl; Saroten; Triptizol; Teperin, produs în R.P.U., comprimate de 25 mg clorhidrat de amitriptilină). Aceste droguri antidepresoare se administrează mai mult în cursul zilei și mai puțin seara (și în doze mici), întrucît determină o scădere a somnului paradoxal (cu eventual „rebound” spre dimineață). Hartmann și Cravens (1973) au apreciat că cel mai bun drog în stările depresive, în care insomnia este predominantă, este Amitriptilina, care în doze de 50 mg, seara, produce o creștere semnificativă a duratei totale de somn, cu descreșterea duratelor de veghe intranocturnă, cu creșterea procentajelor de S.L.P. (stadiile III și IV), precum și cu o scădere ușoară a procentajului de „timp D” (somn paradoxal), dar fără fenomen de „rebound” nici spre dimineață, nici după sistarea terapiei.

Dintre drogurile timoanaleptice, se mai folosesc cu succes în combaterea insomniilor la bolnavii depresivi și *inhibitorii monoaminooxidazelor (IMAO)*. Preparatele mai bine cunoscute sînt Nialamidul (Sinonime: Niamid, Surgex) și Fenelzina (Sinonime: Nardil, Nardelzine, Stinerval). Jouvet (1963), Tissot (1965) și alții au arătat că aceste substanțe produc scăderea somnului paradoxal și creșterea duratelor S.L. (îndeosebi a stadiilor III și IV), prin augmentarea apreciabilă a nivelurilor de serotonină.

C) **Preparatele de litiu.** Cercetări din ultimii ani au demonstrat efectele favorabile ale carbonatului de litiu (900 mg, din care 300 mg la orele 17 și 600 mg cu 30 minute înainte de culcare) la insomniacii depresivi. S-a dovedit că acest preparat produce o semnificativă descreștere a perioadelor de veghe și de stadii I, o creștere a stadiilor III și IV și o scădere a duratelor fazelor REM (deci implicit a activității onirice și a stărilor afective corespunzătoare). Efectele fiind asemănătoare cu cele ale triptofanului asupra somnului, s-a dedus că ar fi posibilă acțiunea aminelor biogene în mediația acestor efecte, care ar fi influențate de litiu.

4.3.3. TRATAMENTUL PSIHIATRIC

Implică diversele metode de psihoterapie și de „reeducare” a somnului, precum și de eliminare a conflictelor psihologice.

4.4. TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR PAROXISTICE NOCTURNE NEEPILEPTICE

4.4.1. TRATAMENTUL SOMNAMBULISMULUI ȘI AL AUTOMATISMELOR AMBULATORII NOCTURNE (A.A.N.)

În lucrări anterioare (Popoviciu și colab., 1972, 1978; Popoviciu, 1977) am delimitat patru grupe de automatisme ambulatorii nocturne (vezi și vol. I al Tratatului de Neurologie): 1) *Somnambulisme simple, adevărate* (în sensul modern al noțiunii), asociate sau nu cu alte manifestări episodice nocturne neconvulsive (pavor nocturn, somnilochie, enurezis etc.), fără sau cu neînsemnate antecendente patologice, fără semne obiective neurologice, fără modificări E.E.G. și poligrafice de tip epileptic (doar cu dezorganizări ale somnului nocturn), în schimb cu prezența de tulburări psihice, în majoritate de tip nevrotic. 2) *Automatisme ambulatorii nocturne (A.A.N.) la indivizi cu suferințe organice cerebrale*, care prezentau o serie de particularități legate de „encefalopatia” de care suferă acești subiecți: antecedente patologice strîns legate de apariția manifestărilor episodice nocturne, semne neurologice obiective, modificări pneumoencefalografice, tulburări psihice (îndeosebi în sfera intelectuală și de comportament), anomalii EEG difuze nespecifice pentru epilepsie, anomalii importante de organizare a somnului (cu predominanța S.L.S.).

3) *A.A.N. la indivizi care prezintă și manifestări paroxistice diurne neconvulsive* (fie tot de tipul unor deambulări, fie stări confuzive episodice, sau manifestări de tip temporal). Relația acestora cu epilepsia temporală este foarte probabilă, ținînd seama de antecedentele, de simptomele clinice neuropsihice, de modificările pneumoencefalografice, de modificările EEG și poligrafice de somn de tip epileptic temporal.

4) *A.A.N. la bolnavi prezentînd și manifestări epileptice clinice convulsive.* Acest grup, prin contextul clinic, prin antecedentele patologice, prin modificările pneumoencefalografice, dar mai ales prin modificările EEG de pe traseele standard de zi și îndeosebi prin anomaliile de pe înregistrările poligrafice de noapte, impun stabilirea unor relații cu epilepsia.

Această *diferențiere pe grupe electro-clinice și poligrafice* are o *deosebită valoare metodologică și terapeutică*, întrucît tratamentul se individualizează în funcție de forma electro-clinică.

Astfel, în *somnambulismele simple, adevărate, psihogene*, fără anomalii EEG de tip epileptic (nici pe traseele standard, nici la activările medicamentoase, nici pe traseele poligrafice de somn) se administrează cu remarcabile rezultate tranchilizante minore seara, la culcare (Meprobamat, Napoton, Diazepam, dar în special Nitrazepam, care este cel mai bun) sau majore (Clorpromazină, Clordelazin, Levomepromazin) timp de 6—8 săptămîni, cu reluare periodică a terapiei. Rezultate surprinzătoare se pot obține la unele cazuri, cu Imipramină (Antideprin), în doze de 25 — 75 mg seara, timp de 8 săptămîni sau în cure cronic-intermitente. Asocierea Imipraminei cu medicamente tranchilizante (îndeosebi benzodiazepinice) duce la întărirea efectelor terapeutice. Uneori, la copiii spasmofili, este necesară și asocierea terapiei vitamino-calcice. Psihoterapia (însoțită de hipnoză și sugestie uneori) deține de asemenea un rol important în contextul terapeutic (Popoviciu și colab., 1972, 1978; Eliseo, 1975; Watson, 1961 și Clement, 1970 — citați de Eliseo, 1975).

În schimb, *în A.A.N. din grupele 2, 3 și 4 stabilite de noi*, cu anomalii EEG de tip epileptic, accesele de A.A.N. sînt, în marea lor majoritate, cupate de administrarea unui preparat de Primidonă (Primidon, Mysoline, Majsolin, Sertan), sau de Carbamazepină (Tegretol, Stazepine), combinat la nevoie cu hidantoină (Fenitoin sau Etotoin), medicamentele fiind administrate numai seara, înainte de culcare, timp de cîteva săptămîni, uneori chiar luni. Și la aceste cazuri este de multe ori necesară asocierea cu un preparat de Benzodiazepină (Diazepam sau, preferabil, Nitrazepam). Pentru deficitele intelectuale se asociază psihotone (Meclofenoxat, Clérégil, Risatarun, Nootrop, Normabrain etc.), iar pentru tulburările de comportament ale unor astfel de copii sînt necesare neuroleptice administrate și ziua (Neuleptil, Levomepromazin, Tisercin, Tioridazin ș.a.).

4.4.2. TRATAMENTUL PAVORULUI NOCTURN

După cum am arătat în monografii și lucrări anterioare (Popoviciu și colab, 1972, 1978; Popoviciu, 1977, 1978), există în literatură prea puține preocupări în problema terapiei pavorului nocturn. Ne surprinde că de pildă

Keith (1975) se situează pe o linie exclusiv psihanalistă și subestimează posibilitățile terapeutice. Astfel Keith afirmă că tulburările de somn „apar foarte probabil în cursul perioadelor anală și oedipiană ale dezvoltării psihosexuale, cînd copiii se luptă cu conflicte normale ale acestor perioade. Pavorul nocturn (și alte tulburări) bazate pe conflicte normale de dezvoltare nu necesită să fie tratate''. Keith conchide că o „patologie serioasă'' este sugerată doar atunci cînd crizele sînt frecvente (cel puțin de 3—4 ori într-o săptămînă, pe o perioadă de luni de zile), cînd se asociază și simptome de anxietate diurnă sau alte simptome nevrotice și cînd în familie există evidente probleme de psihopatologie. În aceste cazuri, ar fi indicată *psihoterapia* (atît pentru copil, cît și pentru părinți), la care poate fi utilizată și terapia medicamentoasă, ca adjuvant.

Terapia medicamentoasă în pavorul nocturn s-a introdus doar în ultimii ani. Pesikoff și Davis (1971, citați de Marshall, 1975); Popoviciu și Szabó, 1972 și Popoviciu și colab., 1978) au relatat rezultate favorabile la copii cu somnambulism și/sau pavor nocturn, cu 10—50 mg Imipramină, la culcare. Rezultate bune cu Imipramină (100 mg) au fost relatate și de Fisher și colab. (1973), precum și de Marshall (1975). Se pare că acțiunea acestui medicament triciclic antidepresiv se exercită asupra somnului de noapte însuși (pe care-l face mai liniștit) și mult mai puțin asupra unei eventuale componente „depresive''. Pe de altă parte, Imipramina nu afectează nici stadiul IV de somn (Ritvo, 1970), în care se declanșează crizele de pavor nocturn. Noi sîntem de părere, de acord cu Zung (1970), că triciclicele, pe lîngă faptul că produc o creștere a cantității de stadii IV (deci adîncesc somnul), reduc mai ales trezirile. Într-adevăr, dacă pavorul nocturn reprezintă un fenomen de „arousal'', în accepțiunea lui Broughton, este firesc că de fapt crizele sînt reduse sau eliminate, prin acțiunea de prevenire a trezirilor, de către Imipramină.

Fisher și colab., (1973), Kales și colab. (1972), Popoviciu și colab. (1972, 1978) și Szabó și Popoviciu (1969) au obținut rezultate favorabile cu Diazepam (5—20 mg) la culcare (cîteva săptămîni), în terapia pavorului nocturn, realizîndu-se o reducere a stadiilor IV de somn la majoritatea copiilor tratați, precum și o reducere, chiar o dispariție a crizelor. Fisher și colab. (1973) ridică problema dacă Diazepamul acționează favorabil prin supresiunea somnului delta (respectiv a stadiului IV de somn), sau prin acțiunea sa tranchilizantă, eventual printr-o acțiune biochimică mai largă asupra creierului. Dinar și Bonnel (1973, citați de Popoviciu și colab., 1978) au arătat că pot fi administrate cu eficacitate anxiolitice, dar că barbituricele sînt deconsiliate (datorită blocajului pe care-l produc asupra fazelor REM). La fel, sînt deconsiliate, fiind chiar periculoase, neurolepticele (de tipul Phenerganului), datorită consecințelor nefavorabile asupra dezvoltării intelectuale ulterioare a copilului.

Considerăm că terapia crizelor de pavor nocturn trebuie revizuită în funcție de considerentele expuse în lucrări anterioare, inclusiv în vol. I al Tratatului de Neurologie. Terapia trebuie individualizată în funcție de tipul de pavor nocturn, de etiopatogenie (respectiv de prioritatea factorilor psihogeni sau organici, eventual de relația crizelor de pavor cu epilepsia), de configurațiile poligrafice, de momentele de apariție, de tipul organizării somnului etc. Pe lîngă *clasica terapie adresată factorilor psihogeni* (educație, psihoterapie etc.), *se impune terapia tranchilizantă* (cu Diazepam sau Nitrazepam) asociată sau nu cu *antidepresoare triciclice* în crizele psihogene de pavor nocturn, dar și — *unde este oportun — terapia antiepileptică* (cu Primidone, Hidantoine) *asociată cu o terapie de „reorganizare” a somnului* (preferabil cu Nitrazepam). Terapia cu *preparate de calciu* și *măsurile igieno-dietetice* sînt indispensabile la cazurile cu spasmofilie și cu sindroame spasmofilice. *Asanarea helmintică* este la fel indispensabilă în parazitozele intestinale (Gáspár, 1978).

4.4.3. TRATAMENTUL ENUREZISULUI NOCTURN

1) *Psihoterapia* a constituit și constituie metoda cea mai larg aplicată, pornindu-se de la ideea originii psihoreactive a crizelor de enurezis nocturn, deși experiența multor autori, inclusiv a noastră (Popoviciu și colab., 1972, 1978) nu atestă decît rareori eficacitatea acestor metode psihoterapice.

2) *Metodele de condiționare acustică* se bazează pe trezirea copilului cu ajutorul unei sonerii, care semnalizează începutul micțiunii involuntare printr-un sistem electric, contribuind la întărirea reglării corticale a sfincterului vezical.

3) *Tratamentul dietetic* (Popoviciu și Szabó, 1972, 1978; Mc Kendry și Stewart, 1974) constă în controlul cantității lichidelor ingerate (cu interzicerea ingerării de lichide după orele 18), interzicerea băuturilor excitante, cu reducerea seara a laptelui, a brînzei, a ouălor, a cremelor și a ciocolatei și cu introducerea unui regim sărac în clorură de sodiu, dar bogat în calciu.

4) Se pot aplica *două metode de condiționare simple*: printr-o educație micțională nocturnă (trezirea copiilor în timpul nopții la ore fixe, pentru a obține o micțiune conștientă) sau printr-o „gimnastică micțională” diurnă (rărirea progresivă a micțiunilor). Labar (1973) a propus o tehnică de condiționare prin „bladder training”, care constă în treziri la timpul exact al micțiunii, cu prelungirea progresivă ulterioară a perioadelor dintre treziri, pînă la obținerea unor rezultate favorabile. Dezavantajul tuturor metodelor de condiționare (simple sau acustico-electrice) constă în faptul că, acestea, prin trezirea sistematică a enureticilor, provoacă modificări în organizarea somnului.

5) *Tratamentul medicamentos* s-a impus ca cel mai eficient. În ultimele trei decenii au fost folosite o serie de medicamente, însă cu efecte terapeutice foarte variabile și neconcludente. S-a propus, deci, tratamentul complex al enurezisului, prin combinarea metodelor de condiționare și psihoterapeutice, cu tratamentul medicamentos.

a) *Terapia cu Imipramină*. Bundelglas și colab. (1968), d'Hollander și Vaneck (1967), Szabó și ~~Popoviciu (1969),~~ Popoviciu și Szabó (1972, 1978), Kales și Kales (1974), precum și Mc Kendry și Stewart (1974) au dovedit că *Imipramina* este mult mai eficace în tratamentul enurezisului nocturn, decît celelalte medicamente folosite anterior. Modul de acțiune al Imipraminei în controlul enurezisului nocturn nu este încă elucidat. Cadilhac (1976), Hishikawa și Kaneko (1965), d'Hollander și Vanek (1967), Martin și colab. (1973), Szabó și Popoviciu (1969), Popoviciu și Szabó (1972, 1978) și Whitman și colab. (1960) au demonstrat că Imipramina determină modificări în organizarea somnului, care se manifestă prin diminuarea procentajului de somn REM, creșterea procentajului S.L.S. (mai ales a fazei II) și prelungirea latenţei de la debutul somnului pînă la prima perioadă de REM. Kales şi Kales (1973) şi Kales şi colab. (1972) au apreciat că Imipramina are şi acţiune periferică, prin creşterea capacităţii vezicale, iar Martin şi colab. (1973) şi d'Hollander şi Vaneck (1967) cred că antidepresoarele acţionează atît la nivel sfincterian (prin efect periferic parasimpaticolitic),cît şi la nivel central (scăderea pragului sensibilităţii la distensia vezicală).

La cazurile cu enurezis simplu, noi am administrat *Imipramină* (Antideprin), 25 mg sub vîrsta de opt ani şi 50—75 mg peste această vîrstă, în fiecare seară, înainte de culcare. După un tratament de trei luni, am întrerupt administrarea Imipraminei pentru 10—20 de zile, în această perioadă drogul fiind înlocuit cu un „placebo", după care bolnavii cu rezultate favorabile la Imipramină au continuat acest tratament în doze descrescînde. În timpul administrării *Imipraminei*, respectiv a „placebo"-ului, nu am aplicat nici o metodă de condiţionare. În contradicţie cu unele date din literatură, care relatează rezultate bune după aplicarea unor metode de condiţionare sau psihoterapeutice, din observaţiile noastre reiese că acestea din urmă asigură doar rezultate mediocre, chiar în enurezisul de origine psihoreactivă şi sînt complet insuficiente în cazurile care prezintă trasee electrice de tip comiţial. Din cercetările noastre reiese că Imipramina are efecte deosebit de bune în tratamentul enurezisului, dar acest drog dă rezultate favorabile numai în enurezisul psihoreactiv. Astfel, în unele cazuri am obţinut remisiuni totale chiar şi după întreruperea tratamentului, în altele Imipramina s-a dovedit a fi mai eficace după reluarea ei la un anumit interval de timp după întrerupere, şi în sfîrşit, în majoritatea cazurilor, rezultatele bune obţinute s-au putut menţine şi prin reducerea treptată a Imipraminei pînă la o doză minimă de întreţinere.

Recent, Mc Kendry şi Stewart (1974) au publicat rezultate favorabile prin terapia cu Imipramină, după următoarea schemă : se începe cu 10 mg seara, după cină, timp de o săptămînă. În caz de rezultat, acest dozaj se continuă timp de mai multe luni. Dacă însă după o săptămînă nu s-a obţinut ameliorarea, se creşte dozajul la 20 mg, cu posibilitatea de creştere tot cu cîte 10 mg săptămînal, pînă la dozele maxime (40 mg la copiii între 5 şi 6 ani ; 50 mg la cei de 6—8 ani ; 60 mg la 8—10 ani ; 70 mg la copiii de 10—12 ani şi 75 mg la cei de 12—14 ani). La rezultatele maxime obţinute, dozajul se continuă încă 2—3 luni şi apoi se scade progresiv vreme de 3—4 luni, cînd doze mici se vor utiliza tot a doua — a treia seară, încă timp de cîteva luni, pînă la completa suprimare a medicaţiei.

Pentru enurezisul esenţial diurn, Mc Kendry şi Stewart (1974) au propus Tinctura de belladonna, care la 1 ml conţine echivalentul de 0,3 mg atropină. De pildă, un copil de 5 ani poate începe cu 0,25 ml de trei ori pe zi, cu posibilităţi de creştere progresivă pînă la 0,5 ml — 0,75 ml pe doză.

b) *Terapia cu medicamente anticonvulsivante*. Din materialul nostru (Szabó şi Popoviciu, 1969 ; Popoviciu şi colab., 1972, 1978 ; Popoviciu, 1977), reiese însă că la copiii enuretici la care datele anamnestico-clinice şi EEG, dar mai ales poligrafice de somn au pledat pentru originea organică, respectiv comiţială a enurezisului, tratamentul cu Imipramină a dat rezultate slabe sau nule. În schimb, aceşti copii au răspuns favorabil numai la *medicamente anticonvulsivante*, administrate seara, înainte de culcare. La acest lot de bolnavi, cele mai bune rezultate au fost obţinute prin asocierea de preparate anticonvulsivante (Primidon 1/2 compr. de 250 mg seara sau

Fenitoin 1/2—1 compr. de 0,10 g seara, cu 1—2 ore înainte de culcare), cu Imipramină (Antideprin 25—50 mg) administrată tot cu 1—2 ore înainte de culcare. În tratamentul enurezisului, doar Gosselin (1967) a mai folosit o astfel de combinaţie de anticonvulsivante şi Imipramină, la 15 copii epileptici, care prezentau şi enurezis. Cercetările noastre au arătat că, în aceste cazuri, rolul principal îl au preparatele anticonvulsivante, iar Imipramina poate contribui la creşterea eficacităţii acestora.

Cercetări mai noi ale noastre (Popoviciu şi colab., 1978) au arătat că la unele cazuri este eficace asocierea de Nitrazepam seara (cu efecte atît reglatoare ale somnului, cît şi anticonvulsivante) cu Imipramină (Antideprin).

5. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE VORBIRE

Ţinînd seama de marea variabilitate a tulburărilor de vorbire, vom încerca să abordăm o serie de principii diferenţiate pe principalele entităţi clinice din patologia neurologică.

5.1. TRATAMENTUL AFAZIILOR

Este curios faptul că deşi descrierea ştiinţifică a diverselor forme de afazii a fost posibilă printr-un volum impresionant de cercetări clinice şi anatomoclinice întreprinse în întreaga lume de mai bine de 100 de ani, totuşi preocupările pentru terapia afaziilor au fost minore. Abia în ultimele două decenii au apărut lucrări mai consistente care abordează terapia, îndeosebi posibilităţile de terapie recuperativă.

5.1.1. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

A) **Tratamentul medicamentos etiologic**, adresat bolii cauzale (accident vascular cerebral, tumoare cerebrală, traumatism cranio-cerebral, encefalită etc.) este obligatoriu şi, în general, bine cunoscut.

B) **Tratamentul medicamentos simptomatic, patogenetic si recuperativ** a fost foarte puţin studiat, penuria lucrărilor în acest domeniu fiind flagrantă, în comparaţie cu masivitatea lucrărilor din ultimele două decenii, consacrate tratamentelor logopedice şi psihopedagogice. Astfel, Voinescu şi Gheorghiţă (1973) citează cîteva menţiuni izolate în literatură ale lui Hoff (1954) referitoare la tratamentul cu amital sodic, ale lui Krîşova şi colab. (1960, 1966), care au utilizat cofeina, fenamina, dibazolul, acidul glutamic, somnoterapia şi unele substanţe curarizante, precum şi ale lui Solomonovici şi colab. (1962), care au utilizat cu bune rezultate Imipramina.

Există indicaţii în ultimii ani asupra utilizării următoarelor preparate pentru îmbunătăţirea performanţelor la afazici:

1) Voinescu şi Gheorghiţă (1973) au studiat efectele *Imipraminei* (Antideprin) asupra performanţelor limbajului la afazici. Autorii au lucrat pe 30 de afazici vasculari şi posttraumatici, selecţionaţi din cazuri stabili-

zate, fără tendință de ameliorare spontană, avînd o vechime de la 3 luni pînă la 2 ani de la accidentul vascular sau de la traumatism. Autorii au ajuns la concluzia că Imipramina reprezintă un medicament cu o eficacitate certă, aducînd ameliorări (pînă la 22%) ale performanțelor de limbaj ale afazicilor. Voinescu și Gheorghiță (1973) au emis următoarele ipoteze asupra modalităților de acțiune a Imipraminei : a) Imipramina ar reduce starea de depresie a afazicilor și i-ar stimula să vorbească mai bine și mai mult ; b) Acest preparat ar acționa favorabil la afazici și prin starea de euforie și de hiperactivitate pe care o produce; c) Imipramina ar avea și acțiuni dezinhibitorii asupra unor ,,resurse latente de limbaj'' care există la afazici, dar pe care aceștia nu le pot utiliza. După opinia autorilor, Imipramina s-ar putea administra în toate formele de afazie, în cure de 20 de zile (cu pauze de 20 de zile), în doze progresive, începîndu-se cu 25 mg și continuîndu-se cu 100 mg pe zi (2 comprimate dimineața și 2 comprimate după-amiază). Se contraindică doar la bolnavii cu glaucom, epilepsie, hipertrofie de prostată, insuficiență renală, graviditate, leziuni coronariene, afecțiuni cardiace cu fibrilație și la cei cu hipertensiuni nestabilizate sau foarte crescute.

2) *Substanțele psihotone de ,,reglare metabolică''* (Sigwald și colab., 1967), cum sînt *preparatele de centrofenoxină* (Meclofenoxat, Helfergin, Lucidril, ANP 235). Acțiunile favorabile se exercită prin mecanismele menționate de noi la subcap. ,,Tratamentul hipersomniilor''.

3) *Preparatele de Piracetam* (Nooleptil, Normabrain), derivați ai acidului gama-aminobutiric, prin acțiunea lor stimulentă asupra proceselor metabolice cerebrale (acțiuni așa-numite ,,nooleptice'') pot interveni favorabil în îmbunătățirea performanțelor la afazici.

4) Se pot utiliza și alte *preparate psihotonice* și *reglatoare metabolice* : a) *Preparate de acid glutamic* (Glutaminol, Risatarun, Clérégil) ; b) *Preparate fosforice* ; c) *Acid ascorbic* ; d) *Vitamina* B_6 ; e) *Preparate de Piridoxină* (Encephabol, Enerbol) etc.

5.1.2. TRATAMENTUL DE RECUPERARE

Tratamentul de recuperare (de reabilitare) în afazie, ca și în domeniul altor funcții nervoase (tulburările de memorie, tulburările gnozopraxice etc.) a intrat tot mai mult în practica neurologică.

5.1.2.1. PRINCIPII GENERALE DE RECUPERARE

Vom prezenta o serie de principii de recuperare la afazici (după Arseni și colab., 1972 ; Kreindler și Fradis, 1970 ; Voinescu, 1972 ; Botez și colab., 1967) :

1) Nu se reeducă afazia, ci afazicul, cu alte cuvinte se ține seama în recuperare (prin mijloacele logopedice și psihopedagogice) de forma clinică a afaziei, de gradul anterior de instrucție, de vîrstă, de natura și întinderea leziunii, de starea creierului anterioară îmbolnăvirii, de prezența sau absența deficitelor motorii sau a altor tulburări neurologice, de condițiile de mediu etc.

2) Se ține seama de faptul că fiecare afazic își modifică personalitatea, datorită faptului că prin alterarea limbajului interior, se produce o

marcată tulburare în gîndirea conceptuală verbală și în bagajul de cunoștințe teoretice și abstracte.

3) Este necesară evaluarea calitativă și cantitativă a tulburărilor afazice pe etape de boală și în dependență de factorii care pot influența evoluția. Evaluarea obiectivă a tulburărilor afazice se face prin codificări pe forme clinice (expresivă, receptivă, globală, amnestică etc.), pentru aprecierea gradelor de severitate (forme severe, moderate, ușoare etc.). Există numeroase astfel de scheme codificate, care implică și o ierarhizare a calificativelor pentru limbajul receptiv (implicînd probele recunoașterii obiectelor denumite de examinator, executarea ordinelor și înțelegerea propozițiilor), precum și pentru limbajul expresiv (implicînd vorbirea repetată, simplă și spontană, lexia și grafia). Amintim schemele, probele și codificările lui Buttfield și Zangwill (1946), Wepman (1951), Leischner (1960), Taylor (1964), Botez (1962), Barbizet (1965), Hécaen și Ajuriaguerra (1956), Luria (1963), Vignolo (1964), Fradis și colab. (1963) — citați de Botez și colab. (1967).

4) Pe baza acestor probe și teste, se ține seama de dinamica reabilitării spontane și a reeducării „intenționale”, în funcție de vîrstă, intervalul de timp de la debut pînă la prima examinare și apoi între examinările ulterioare, precum și de tipul de afazie.

5) Trebuie să se țină seama de faptul că tulburările expresive (motorii) au un prognostic mult mai sever, deși reeducarea incumbă mari dificultăți la afazicii receptivi (senzoriali), de asemenea că raportul dintre dominanța cerebrală și cea manuală are o deosebită importanță în studiul reabilitării afazicului (de pildă, tulburările afazice sînt mai puțin pronunțate de la început la stîngaci decît la dreptacii puri, datorită faptului că majoritatea stîngacilor au o dominanță emisferică bilaterală pentru diversele forme ale limbajului).

6) Dată fiind existența ameliorării spontane, unii neurologi mai manifestă și astăzi un oarecare scepticism în problema reabilitării. Dar cercetări ale lui Vignolo (1964), Luria (1963), Botez și colab. (1967) au arătat că reabilitarea dirijată are un maximum de eficacitate în perioada cuprinsă între 2 și 6 luni de la debut, ceea ce justifică utilitatea reabilitării științifice a bolnavilor afazici.

7) Se va stabili, deci, tipul de afazie și gradul de tulburare pe funcții, pe baza unei foi de observație standard, cu calificative.

8) Primele eforturi ale reeducatorului se vor direcționa spre conștientizarea bolnavului în vederea redobîndirii intenției sale de comunicare. Ca atare, psihoterapia și contactul afectiv cu bolnavul (și în afara situației de test) sînt absolut necesare.

9) Este foarte important să se stabilească „nivelul structural“ al limbajului (Vignolo, 1964, citat de Botez și colab., 1967), cu alte cuvinte se va consemna dacă tulburarea este la nivel fonematic (anartrie, parafazii fonemice, jargon fonematic), la nivel lexical (anartrie, parafazii verbale) sau la nivel gramatical — sintactic (agramatism, paragramatism).

10) Afazicul adult nu trebuie să fie tratat ca un copil (ca în procedeele de recuperare clasice). Ca atare, începînd cu materialele ajutătoare și terminînd cu tehnica de lucru, nu este recomandabil să se folosească „metodologia școlilor pentru copii” (Voinescu, 1972).

11) Să se procedeze în recuperare prin utilizarea de elemente cît mai concrete, evitîndu-se elementele abstracte în primele faze ale recuperării.

12) Să existe o gradație progresivă a stilului și metodologiei de recuperare, începînd în clinică, spital, ,,laborator de afazie", și continuînd în curtea spitalului și apoi și în afara spitalului.

13) Să se utilizeze ,,canale" multiple de comunicare : auditive, vizuale, tactile.

14) Dacă inițial afazicul va putea vorbi doar cu ,,recuperatorul", el trebuie ulterior să fie rupt în mod progresiv de această dependență.

15) Este foarte util să se stabilească de la caz la caz ,,formele de facilitare" sau de ,,automatism", pe care bolnavul le caută și le găsește singur și care, la început, au o deosebită importanță în ușurarea procedurii de recuperare.

16) Se vor evalua posibilitățile, respectiv rezervele de compensare ale afazicului, întrucît tulburarea afazică, după cum au arătat Botez și colab. (1967), se poate compensa fie de sus în jos (de la gîndire, atenție și memorie spre limbaj), fie de jos în sus (prin intermediul etajelor afectiv-instinctive și al prozodiei).

17) Se vor folosi, încă de la început, stimuli și răspunsuri în cadrul nivelurilor lexicale și gramatical-sintactice ale limbajului, iar exercițiile cu foneme izolate se vor rezerva în special la cazurile în care predomină anartria, agrafia și alexia. Dar, este mult mai bine să se combine ambele procedee, acordîndu-se pondere cînd unuia, cînd altuia, în funcție de tipul de afazie (Botez și colab., 1967).

18) Atît aspectul receptiv al limbajului, cît și cel expresiv, se vor trata împreună, cu excepția cazurilor în care deficitul de exprimare este mult mai grav decît cel de comprehensiune. De asemenea, atît limbajul oral, cît și cel scris se vor reeduca împreună, dacă este posibil (cu excepția afaziilor globale).

19) La afazicii cu tulburări mari, unii autori (citați de Botez și colab., 1967) consideră că este necesar ca reeducarea propriu-zisă să fie precedată de un stadiu de preeducare, de stabilire a premiselor formării deprinderilor procesului de reeducare. Aceste procedee constau în : a) sortări alternative de obiecte diferit colorate ; b) sortări de figuri și de numere ; c) încastrări ; d) colorări mono- sau policrome ale unor contururi ; e) copieri de figuri geometrice ; f) exerciții necesare reeducării componentei grafice a limbajului, respectiv trasarea de linii în diverse sensuri, desenarea de cercuri, de ovaluri etc. ; g) reproduceri gestuale ; h) exerciții de antrenare a componentei praxice buco-facio-linguale.

5.2.2.2. METODE DE RECUPERARE ÎN FUNCȚIE DE TIPUL DE AFAZIE

1) *În afazia motorie propriu-zisă* (*expresivă* ; *afemie* ; *anartrie* — termen incorect, n.n.), de obicei în cîteva zile sau săptămîni bolnavul începe să recîștige, în oarecare măsură, elementele ,,artrice" de vorbire, dar debitul verbal și prozodia rămîn nemodificate. Reeducarea se va face aproape exclusiv prin procedee ortofonice, bolnavul fiind obligat să învețe să-și controleze ritmul și debitul respirator, să facă mișcări ale buzelor, ale gurii și ale limbii. La început, reeducarea se va face numai prin imitarea mișcărilor, fără emitere de sunete, cu insistențe de repetare a acțiunilor de imitare. În cazuri severe, se pot asocia și gesturi, sau mimarea unor acțiuni concrete. Utilizarea ,,oglinzilor logopedice" este indispensabilă, acestea furnizînd bolna-

vului posibilitatea unui autocontrol vizual. Apoi, pe măsura ameliorării deficiențelor articulatorii și a formării deprinderilor complexelor de mișcări facio-buco-linguale, se procedează la exerciții de emisie sonoră, de articulare de foneme separate, de preferință în următoarea succesiune: întîi vocalele, apoi consoanele, întîi labialele, apoi lingualele și dentalele, apoi velarele și, în sfîrșit, siflantele. Se trece, progresiv, la articulări de silabe diferențiate printr-un fonem și, în sfîrșit, la articulări de cuvinte. Se știe că autocontrolul vizual și însoțirea articulării fonemelor și mai ales a cuvintelor, prin gesturi, prin semne convenționale, prin „dactileme", sporește considerabil obținerea de performanțe verbale.

Autocontrolul vorbirii articulate se face și cu ajutorul înregistrărilor pe bandă de magnetofon, iar vocabularul bolnavului se va „activa" și prin denumirea și descrierea imaginilor și a obiectelor.

De fapt, există cinci metode utilizabile în recuperarea afaziei motorii, expresive (Voinescu, 1967 — vezi Arseni și colab., 1967): a) metoda fonematică, progresivă, expusă anterior, prin care bolnavul începe să articuleze foneme separate, apoi silabe diferențiate printr-un fonem, apoi cuvinte; b) metoda cuvintelor cu aceeași silabă sau formă inițială („startingpoint"), care este derivată din precedenta; c) metoda globală, prin care se începe direct cu cuvinte sau cu sintagme simple (grupări de cuvinte), această metodă bazîndu-se pe resturile de vorbire existente; d) metoda dezvoltării automatismelor, în sensul că se pornește de la automatismele de numărare sau de denumire a unor zile, obiecte etc., pentru ca apoi să se dezvolte alte forme de expresie verbală; e) metoda electivă (cea mai preferabilă după Voinescu), care constă într-o adaptare a metodologiei la situația concretă a pacientului și care reunește toate celelalte metode, utilizîndu-le de la caz la caz.

2) *În apraxia facio-buco-linguală*, care de multe ori însoțește afazia expresivă (motorie), este necesar totdeauna să se înceapă cu învățarea, de către pacient, a mișcărilor buzelor, ale limbii și ale mușchilor peribucali.

3) *În afaziile cu tulburări de evocare a cuvintelor (afaziile amnestice)* se vor utiliza următoarele procedee: a) folosirea „seriilor verbale automatizate" (poezii, completări de proverbe, cîntece) și a sistemelor de adaptare a vorbirii la o serie de situații concrete (expresii convenționale, scurte dialoguri etc.); b) procedeul audio-vizual: se prezintă imaginea unei acțiuni, în mod simultan cu denumirea acesteia, bolnavul avînd posibilitatea unei duble recepții: optică și auditivă. Ulterior, după mai multe repetări, se prezintă doar „modelele", iar bolnavul le verbalizează; c) dacă bolnavul poate citi, se va asocia citirea cuvîntului în scop de evocare verbală; d) se mai poate utiliza și mimica afectivă, asociind diversele gesturi cu cuvintele respective. Ulterior, după aceste metode de facilitare a evocării cuvintelor, se pot suprima imaginile și „modelele", iar bolnavul va reuși să verbalizeze doar la solicitarea examinatorului.

4) *În afazia senzorială (receptivă)* se va căuta să se vadă care sînt căile de comunicare pe care afazicul le mai are la dispoziție, utilizîndu-se limbajul vorbit, limbajul scris, prezentarea imaginilor, gesturile și mimica. Exersarea repetării constituie cel mai adesea o etapă obligatorie. Pe lîngă „auzirea" cuvintelor, se impune și o exersare a „labiolexiei" („citirea de pe buze"), care constituie o modalitate de ușurare a înțelegerii auditive a limbajului vorbit. Și în această formă de afazie receptivă (de comprehensiune) se utilizează metodele fonematice (pornindu-se de la foneme și silabe), „me-

todele globale” (Voinescu), plecîndu-se de la cuvinte și grupări de cuvinte, precum și metodele „elective”, adaptate de la caz la caz.

5) *În alexie,* recuperarea recunoaște procedee similare cu cele din terapia recuperatorie a limbajului oral. Este important să se facă separarea pe litere a cuvîntului și apoi citirea globală. La început, se pune accent și pe automatismele rămase nealterate (iscălitura, numele celor apropiați etc.). În faze mai avansate, se recurge la metoda împărțirii unui text în scurte sintagme purtătoare de sens.

6) *În agrafie.* Prima etapă constă în copierea unor texte. Se va utiliza copierea după model, grafem sau imagine, apoi se va solicita reproducerea complexului grafic în lipsa imaginii. Într-o etapă următoare se arată bolnavului un cuvînt scris și se solicită scrierea din memorie. Într-o etapă mai avansată, se examinează scrisul după dictare. Se apreciază că dezvoltarea posibilităților diferențierii fonematice și asocierea grafemului la fonem reprezintă o importantă premisă în metodologia reeducării limbajului scris.

7) În toate formele de afazie se poate aplica *„metoda deblocării”,* propusă de Weigl și Kreindler (1960) și de Kreindler și Fradis (1970). Această metodă, utilizată și pentru studiul clinic al afaziilor, constă în următoarele : bolnavul este examinat și se stabilește care funcție este mai tulburată, respectiv care performanțe sînt „blocate” și care funcție este mai bine păstrată, performanțele din această funcție fiind folosite ca „deblocante”. Iată un exemplu (după Kreindler și Fradis, 1970) : în cazul în care la bolnavul respectiv funcția blocată este denumirea, iar cea mai bine păstrată este repetarea, se va folosi ca deblocantă repetarea. Se stabilesc imaginile care nu pot fi denumite de bolnav. Se alege una din aceste imagini a cărei denumire urmează a fi deblocată, de pildă „cheie“. Apoi, în ziua următoare se cere bolnavului să repete cuvinte printre care figurează și cuvîntul „cheie“. Bolnavul va izbuti să realizeze performanța de pronunțare a cuvîntului „cheie”, prin repetare. Se prezintă în continuare bolnavului cîteva imagini, printre care și imaginea cheii, pe care de data aceasta o va denumi corect. Kreindler și Fradis (1970) au sugerat și alte exemple de deblocare, ca : deblocarea repetării prin lexie expresivă, deblocarea alexiei receptive și expresive prin înțelegerea auditivă, deblocarea surdității verbale prin grafie copiată, deblocarea agrafiei dictate prin lexie și grafie copiată.

5.2. TRATAMENTUL DISARTRIILOR (AL DISFAZIILOR SAU AL DISFEMIILOR)

Termenul de dizartrii este în mod general utilizat pentru tulburările de ritm, debit și coordonare ale vorbirii din diversele sindroame cerebeloase și extrapiramidale. Pentru acestea, noi preferăm însă termenii mai corecți utilizați de Cossa, de disfazii sau disfemii (Popoviciu, 1969). Pentru aceste dizartrii, care pot fi flasce, spastice, hipokinetice, ataxice sau hiperkinetice, Darley și colab. (1975) propun următoarele măsuri terapeutice :

1) *Exerciții de articulație,* întrucît defecțiunile articulatorii joacă un rol crucial în neinteligibilitatea vorbirii acestor pacienți. Există mai multe procedee : a) Rărirea debitului vorbirii. Bolnavul va trebui să exerseze ca să-și formeze o vorbire cu un debit în mod consistent și deliberat mai lent ; b) „Atacul“ vorbirii silabă cu silabă. Pentru asigurarea unui debit verbal mai lent și mai clar, bolnavul va elabora în mod deliberat silabe individuale

și separate, sugerîndu-se bolnavului să vorbească ca și cum s-ar ghida după un metronom, cu un accent și cu un spațiu separat pentru fiecare silabă, în așa fel încît nici una din silabele adiacente să nu fie nici „umbrită”, nici elidată. Se lucrează pe expresii sintagmice și pe grupe de cuvinte care constituie fraze familiare. Se acordă atenție separării acestor fraze în componentele lor verbale și silabice; c) Exagerarea consonantică. Bolnavul va supraarticula fiecare consoană și va accentua îndeosebi fiecare consoană finală, precum și fiecare consoană „medială” din cuvinte; d) Este necesară exersarea cu „fonemele dificile”, îndeosebi cele linguale și dentale. Deosebit de dificil sînt pronunțate următoarele foneme: l, t, d, n, b, p, s, z și ș. Ca atare, trebuie să se exerseze mult cu aceste foneme, pentru o „producție” adecvată. Bolnavul trebuie învățat și în sensul efectuării mișcărilor corecte cu limba în timpul pronunțării; e) În cazurile severe, cu mari dificultăți de articulație, este necesară o muncă susținută, cu reajustări de poziție a limbii și a mandibulei, precum și cu relaxări ale diverșilor mușchi. Bolnavii trebuie să învețe cu reeducatorul și în fața oglinzii, să-și perfecționeze mișcările necesare pentru vorbire.

2) *Exerciții de fonație.* Se fac exerciții de reajustare a înălțimii și a intensității sunetelor, precum și a calității vocii. Se asistă la o mare variabilitate a deviațiilor tonale (de obicei cu coborîrea înălțimii sunetelor), ceea ce modifică prozodia, astfel încît sînt necesare exerciții de corectare a tonalităților în fonație.

În privința intensității sunetelor, aceasta scade mult la bolnavii parkinsonieni de pildă, în vreme ce alți bolnavi cu disfazie prezintă o excesiv de intensă și explozivă expresie fonetică. Recuperarea se face de asemenea prin „producție” verbală silabă cu silabă și prin controlul acestor performanțe și prin monitorizare, pînă se ajunge la o conversație adecvată, prin dozarea corespunzătoare a energiilor de expresie verbală. Se face, în același timp, o corectare a debitului verbal și a calităților vocale, prin reglări corespunzătoare ale respirației (ca de pildă în „dizartriile flasce” sau în „dizartriile hiperkinetice”).

3) *Exerciții de rezonanță.* Există tulburări de vorbire care se datoresc unei prea mari „închideri” palatofaringiene, cu modificare consecutivă a hipernazalității și a emisiei nazale de aer. Gradul de rezonanță nazală depinde de relația dintre ieșirea liberă a aerului prin cavitățile nazale și ieșirea orală a aerului. Creșterea activității orale în vorbire poate facilita ieșirea orală și să reducă rezonanța nazală în anumite limite. Bolnavul trebuie reeducat să-și ajusteze mecanismele de vorbire, în sensul de a facilita rezonanța orală și de a reduce rezonanța nazală. În unele cazuri trebuie să se recurgă la plasarea unei proteze palatine.

4) *Exerciții de prozodie.* În multe dizartrii (respectiv disfazii), se asistă la o rărire a debitului verbal, cu o supraaccentuare a unor silabe și cuvinte. Vorbirea adesea se aseamănă cu un „scanning speech”. Există și tendințe de a face ca fiecare silabă să fie de o lungime egală și de a face pauze la o lungime egală de timp între toate cuvintele și silabele. Se asistă și la o mono-înălțime și la o mono-intensitate a sunetelor, care însoțește adesea monotonia de durată a acestora. Bolnavul trebuie reeducat în sensul de a cîștiga abilitate în performanțele de variații de intensitate, de înălțime tonală și de redistribuție a „timpului” dintre diversele elemente verbale. Clinicianul poate

ajuta bolnavul în exercițiile pe care le face, de a putea să realizeze diferențe de lungime a silabelor, a cuvintelor și a frazelor.

5) *Exerciții de respirație.* Adesea respirația este ineficientă pentru a realiza producția verbală, ,,torentul respirator'' avînd un mare rol într-o eficientă activitate fonatorie (Hardy, 1961, 1967, citat de Darley și colab., 1975). O expirație excesivă, de pildă, poate să ducă la mari tulburări de vorbire. Se impune o reeducare a ,,potențialului de lucru aerodinamic'' în timpul vorbirii (Hardy, 1968, citat de Darley și colab., 1975).

6) *Se adaugă diverse metode de compensare a paraliziilor flaște velare* (la bolnavii bulbari și pseudobulbari), prin proteze palatine, de pildă, *de inhibiție a mișcărilor involuntare* ale limbii, ale buzelor, ale mandibulei sau ale mușchilor peribucali și faringo-laringieni, *de corectare a unor posturi patologice* (prin intervenții neurochirurgicale stereotaxice, ca de pildă prin talamotomie sau palidotomie etc.), de *amplificare a vorbirii* (cu utilizarea de amplificatori de telefonie). S-au imaginat și *dispozitive electro-mecanice de comunicație,* care pot facilita emisia unor tonuri după anumite coduri și care pot permite chiar comunicarea unui repertoriu limitat de informații cu ajutorul acestor dispozitive.

5.3. TRATAMENTUL APRAXIILOR VORBIRII

Este deosebit de dificil de realizat (Darley și colab., 1975), întrucît fonemele nu mai pot fi aranjate într-o ordine ierarhică de către bolnavul apraxic.

Se pot folosi următoarele *proceduri de terapie specifică* (Darley și colab., 1975) : 1) *Inițierea activităților de vorbire.* Se solicită bolnavul să realizeze mișcări ale limbii, ale buzelor, ale mandibulei, apoi se procedează la imitarea de către bolnav a mișcărilor efectuate de către examinator. Se procedează la exersarea de fraze ,,automatice'' și, în mod progresiv, la pronunțarea de suite de cuvinte și, în sfîrșit, de fraze. Se utilizează și ,,oglinda de autocorectare'' a pozițiilor limbii, buzelor, gurii, mandibulei, care contribuie la realizarea formulelor kinetice și prin informații tactile și kinestezice puse în joc de aceste poziții (Schuell și colab., 1964 ; Yoss și Darley, 1974 — citați de Darley și colab., 1975).

2) *Utilizarea de răspunsuri automatice.* Întrucît unele răspunsuri automatice pot fi emise în mod fluent și corect, se procedează la exersarea vorbirii prin alcătuirea unui repertoriu de expresii familiare și de producții seriale automatice (recitarea de nume, de zile, de luni ale anului, de formule de politețe și de expresii uzuale cotidiene).

3) *,,Instrucția fonemică''(,,Phonemic Drill'').* Se procedează la o pronunțare de foneme și de cuvinte, după clinician, atît pacientul, cît și clinicianul stînd așezați în fața oglinzii și bolnavul fiind solicitat să imite,,modelul'' clinicianului. Acest ,,impact vizual'' poate fi completat prin prezentarea de stimuli scriși asociați. Tehnica este destul de grea și implică o pronunțare de foneme aranjate în mod ierarhic, întîi lucrîndu-se cu foneme ,,vizibile'' (labiale, dentale) și abia apoi cu foneme ,,mai puțin vizibile'' (palatale anterioare și palatale posterioare). Se procedează în mod gradat, asociindu-se diverse foneme în serii de vocale și de diftongi, apoi dublîndu-se silabele, în sfîrșit trecîndu-se la asocieri de două cuvinte în diverse combinații și abia apoi

utilizîndu-se propoziții cu mai multe cuvinte, care ulterior vor fi încorporate în fraze. Se progresează la fraze de lungime crescîndă, la propoziții citite spontan și, în sfîrșit, la vorbirea spontană, cu autocorecție.

5.4. TRATAMENTUL DISFONIILOR ȘI AL DISFAZIILOR DIN SINDROAMELE PSEUDOBULBARE ȘI BULBARE

Se știe că *sindroamele pseudobulbare* (de etiologie de obicei vasculară) conțin în contextul lor clinic importante tulburări de deglutiție, dar mai ales de fonație. Aceste tulburări de fonație, după părerea noastră, sînt combinate, adică ele cuprind pe de o parte elemente funcționale de suferință a nucleilor fonatori bulbari (prin leziunea fibrelor corticonucleare), deci sînt disfonii bulbare funcționale. Dar în același timp ele cuprind și elemente de suferință a fibrelor extrapiramidale și a conexiunilor lor, deci și elemente disfazice, foarte evidente sub aspect clinic (fiind vorba de tulburări de ritm, debit și coordonare : voce stinsă, monotonă de tipul bradilaliei și al kipokineziei, uneori și cu elemente de tip palilalic). Aceste precizări ale noastre au o deosebită implicație diagnostică și terapeutică, întrucît se impune diferențierea de *sindroamele bulbare* (vasculare sau de altă natură), în care leziunea fiind la nivelul nucleilor bulbari, este vorba de disfonii, în care terapia se adresează atît bolii cauzale, cît și recuperării prin acțiune terapeutică asupra neuronilor motori periferici bulbari. În schimb, în sindroamele pseudobulbare, pe lîngă terapia adresată bolii cauzale (în speță suferinței vasculare), se impun măsuri mai complexe, de abordare atît a suferinței funcționale bulbare (respectiv abordarea disfoniei), cît și a suferinței căilor supranucleare, inclusiv piramidale și extrapiramidale (respectiv abordarea disfaziei), printr-o medicație cu preparate decontracturante și antiextrapiramidale (Mydocalm, Romparkin, Clorzoxazon, preparate de scopolamină, respectiv chiar preparate de Dopamină). Se înțelege că recuperarea logopedică implică măsurile expuse de noi anterior la p. 5.2. (Tratamentul dizartriilor, respectiv al disfaziilor.) În sprijinul acestor propuneri ale noastre vin rezultatele E.M.G. obținute de Așgian și colab., 1974, în sindroamele pseudobulbare și în sindroamele bulbare. Astfel, prin investigații E.M.G. practicate pe mușchii vălului palatin, ai faringelui și ai laringelui, noi am evidențiat în sindroamele bulbare aspecte de leziune neurogenă, cu sărăcire mai mult sau mai puțin accentuată a traseelor, uneori și cu apariția unei activități electrice spontane, sub forma potențialelor de fibrilație. În schimb, în unele sindroame pseudobulbare (pure) am evidențiat aspecte complet diferite, traseele prezentînd, în repaus, o activitate foarte bogată, care a luat uneori chiar aspecte de traseu interferențial. Am arătat că asemenea trasee apar pe mușchii scheletici, care se află în stare de contractură piramidală și cărora li se imprimă o mișcare pasivă de alungire, la aceiași mușchi în stare de contractură extrapiramidală, tot la mișcarea de alungire și, de asemenea, la mușchiul prim-interosos dorsal în timpul efectuării probei garoului, atunci cînd semnul lui Trousseau este pozitiv. Deci, am remarcat că acest efect descris de noi (Așgian, Popoviciu și colab., 1974) apare atunci cînd fibrele musculare prezintă o contracție involuntară persistentă. Deci, la cazurile cu sindroame pseudobulbare pure, mușchii vălului palatului, ai faringelui și ai laringelui prezentau aspecte E.M.G. de contractură musculară, astfel încît diferenţa dintre traseele de repaus şi cele din timpul activităţii musculare nu mai era tranşantă. Am arătat în această lucrare că în aceste cazuri de sindroame pseudobulbare prin leziune a fibrelor corticonucleare, neuronii motori periferici din nucleii de origine ai nervilor bulbari scapă de sub acţiunea inhibitorie a neuronilor motori centrali, aşa după cum neuronii motori periferici din coarnele anterioare ale măduvei scapă de sub acţiunea inhibitorie a neuronilor motori centrali (în caz de leziune cortico-spinală). În acest caz, muşchii teritoriului bulbar s-ar găsi într-o postură analogă muşchilor scheletici, care prezintă contractură spastică în caz de leziune a căii piramidale. Aşgian şi colab. (1974) au arătat că există o remarcabilă similitudine între aceste trasee E.M.G. din sindroamele pseudobulbare pure şi traseele E.M.G. din fonastenia psihogenă, în care se generează o emancipare a funcţiei neuronilor motori periferici din nucleul ambiguu de sub controlul neuronilor motori centrali, creîndu-se astfel, din punct de vedere funcţional, o situaţie asemănătoare suferinţei organice din sindromul pseudobulbar. Această ,,analogie fiziopatologică'' explică frapanta asemănare E.M.G. a muşchilor tiroaritenoidieni în fonastenia psihogenă şi în sindromul pseudobulbar şi sprijină propunerea unei medicaţii decontracturante, antispastice, care are de multe ori eficienţă în sindroamele pseudobulbare. Dar noi am evidenţiat (Aşgian, Popoviciu şi colab., 1974) şi sindroame mixte (pseudobulbare şi bulbare), la care examenul E.M.G. a evidenţiat aspecte de leziune neurogenă, cu trasee mai mult sau mai puţin sărace. Desigur, în aceste cazuri, coexistenţa leziunii bulbare, adică a leziunii neuronilor motori periferici din nucleii de origine ai nervilor bulbari nu permite apariţia activităţii E.M.G. descrise de noi la cazurile cu sindroame pseudobulbare pure, ci imprimă traseului E.M.G. aspectul caracteristic leziunii bulbare. Credem că această constatare validează dirijarea unei terapii diferenţiate, care implică şi o medicaţie de resuscitare a neuronilor motori periferici bulbari (preparate de Stricnină, Miostin ş.a.).

5.5. TRATAMENTUL LOGONEVROZELOR

Interesează în mai mică măsură pe specialistul neurolog şi mai mult pe medicii psihiatri şi de neuropsihiatrie infantilă. Ca atare, vom schiţa doar cîteva *principii terapeutice generale* (după Schilling, 1965 şi Arcan şi Chitulea, 1977, cu modificările noastre) :

1) *Examenul neuro-psihiatric şi psihologic* va trebui să stabilească tipul şi intensitatea tulburării de vorbire, tulburările neuro-psihice asociate, nivelul mintal, reactivitatea afectivă şi comportamentul. Se vor practica şi *examinări O.R.L.* (*audiometrice*), *E.E.G. şi oftalmologice*, în vederea precizării diagnosticului şi a conduitei terapeutice corespunzătoare.

2) *Stabilirea factorilor etiopatogenici şi de întreţinere* a tulburărilor de vorbire este importantă pentru conduita terapeutică a bolii de bază şi a mecanismelor patogenetice.

3) Se vor analiza şi *factorii de mediu familial* şi relaţiile interfamiliale.

4) Asigurarea *regimului de viaţă echilibrat* (veghe-somn, activitate-destindere), asigurarea unui proces instructiv-educativ adecvat, fără suprasolicitări.

5) *Tratamentul medical* vizează : a) *Regim igieno-dietetic* corespunzător, în cazul asocierii unor suferinţe somatice (tulburări digestive, mal-

nutriție, anemii, suferințe bronhopulmonare, spasmofilii, sindroame spasmofilice neurogene, ultimele eventual pe fondul sechelar encefalopat). b) *Tratamentul medicamentos* vizează tulburările neurologice sechelare (medicație tonică, neurostimulentă, anabolizante ale SNC, antiepileptice, antispastice, terapia sindroamelor extrapiramidale etc.), labilitatea afectivă, instabilitatea psihomotorie, comportamentul „eretic” (terapie sedativă-tranchilizantă cu preparate benzodiazepinice, Neuleptil, Hidroxizin etc.).

6) *Psihoterapia* ocupă un loc important și vizează eliminarea conflictelor psihice, restructurarea personalității, rezolvarea relațiilor negative (copil-mediu ; copil-copil ; copil-educator ; copil-părinte), acomodarea la colectiv, prin „captarea afectivă” a copilului.

7) *Educația părinților* este importantă, explicîndu-se substratul bîlbîielii și al altor tulburări de elocuțiune, cauzele declanșatoare, comportarea față de copil, modalitățile unei terapii complexe, regimul de viață, de odihnă și de activitate, precum și principiile educaționale și logopedice.

8) *Reeducarea psihomotorie a copilului* vizează perfecționarea funcțiilor expresive mimice și corporale, îmbunătățirea coordonării mișcărilor, ameliorarea ritmului de execuție a mișcărilor simple și complexe, ordonarea ritmului respirator, dezvoltarea armoniei și grației mișcărilor, eliminarea rigidităților, a pozițiilor vicioase, a ticurilor și a tulburărilor de schemă corporală, dezvoltarea armonioasă a coordonării verbo-motorii și verbo-respiratorii, ameliorarea mișcărilor utilitare (precizia mișcărilor și eficiența gesturilor), atacarea sincineziilor musculare (îndeosebi facio-cervicale).

9) *Aplicarea unor tehnici de relaxare* (active, pasive și prin terapie autogenă Schultz).

10) *Terapia logopedică* este deosebit de importantă, ocupînd locul central în terapia complexă și vizează : a) *Corectarea tulburărilor respiratorii*, întrucît în logonevroze adesea asistăm la respirații dezordonate, aritmice, inegale, cu mișcări respiratorii incomplete și inegale, cu spasme în expirație. Pentru acestea, se efectuează exerciții de inspirație-expirație, punîndu-se accentul pe expirație, care este o componentă de bază a activității de vorbire. b) Se execută *exerciții de vorbire* însoțite de gesturi efectuate cu membrul superior dominant. Se alternează exercițiile de respirație cu cele de vorbire și apoi se trece la vorbirea ritmică impusă de logoped, efectuată concomitent cu mișcarea membrului superior (dirijată prin bătaia metronomului).

c) *Ecoterapia* constă în înregistrarea propriei voci și ascultarea ei de pe banda de magnetofon („auditory feed-back” după Mayer și colab., citați de Arcan și Chitulea, 1977). Înregistrarea pe bandă constituie în același timp atît un stimulent pentru copil, cît și o posibilitate de concentrare de a vorbi cît mai corect, pe lîngă consemnarea evoluției terapeutice.

d) *Citirea de sintagme* se face într-o etapă ulterioară, însoțită eventual și de ritmarea cu mîna.

e) *Recitarea, declamarea, povestirea și imitarea acțiunilor* sînt operațiuni care se efectuează în continuare, după cîștigarea stereotipului verbomotor.

f) În ultima fază se realizează *restabilirea modului normal de relații verbale* cu colectivul de copii normali.

g) Se mai procedează la *corectarea diverselor tulburări ale limbajului* (*dislalie, dislexie, disgrafie*), prin citire condiționată, prin dezvoltarea auzului fonematic, prin analize și sinteze fonetice, prin diferențierea sunetelor care se confundă, precum și prin dictări selective.

6. TRATAMENTUL PARALIZIILOR RESPIRATORII

Multe boli ale sistemului nervos pot afecta, în diferite grade, funcția respiratorie, pînă la compromiterea ei totală. Cele mai obișnuite afecțiuni neurologice care produc tulburări ale funcției respiratorii sînt : poliomielita anterioară acută, poliradiculoneuropatia de tip Guillain-Barré, mielita transversă, miastenia gravis, sindroamele miastenice, polineuromiozita, traumatismele vertebro-medulare etc. Deficiența ventilatoare din cursul afecțiunilor amintite este de tip dinamic, fiind produsă de paralizia mușchilor respiratori. Ventilația deficitară se compromite și mai mult odată cu apariția hipersecreției bronșice și cu neputința de a fi eliminate. Astfel, apare și factorul obstructiv. În plus, compromiterea funcției respiratorii constituie unul din cei mai importanți factori în determinismul infecțiilor pulmonare, care întunecă în mod evident prognosticul afecțiunilor neurologice amintite.

Întrucît gradul paraliziei respiratorii este direct proporțional cu riscul infecției pulmonare, se impune determinarea periodică a ventilației pulmonare și a constantelor gazoase sanguine (Kokkola și colab., 1975). Insuficiența respiratorie se consideră a fi prezentă cînd presiunea arterială de CO_2 depășește 50 mmHg, iar presiunea de O_2 scade sub 60 mmHg. În multe cazuri capacitatea respiratorie se reduce cu aproximativ 2/3 din valorile normale (Silver, 1963). Fugl-Meyer (1971) a găsit o scădere medie a capacității vitale de 42% din valorile presupuse normale. Kokkola și colab. (1975) au demonstrat că la toate cele 12 cazuri cu tetraplegie, capacitatea vitală a fost scăzută cu mai mult de jumătate, acompaniate fiind și de grade diferite de hipocapnie. Aceiași autori au arătat că numai 5 din 8 cazuri cu paraplegie prezentau o ușoară scădere a ventilației, restul avînd funcții respiratorii normale.

Randamentul cardiac al unor bolnavi cu insuficiență respiratorie este susținut în parte de către hipercapnie și hipoxie printr-o acțiune directă și prin creșterea nivelului catecolaminelor circulante. Din acest motiv presiunea arterială a CO_2 a acestor bolnavi nu va fi redusă prea repede, întrucît se pot produce decompensări cardio-circulatorii (Stoddart, 1974). În plus, redresarea rapidă a acidozei respiratorii poate provoca apariția unor manifestări epileptice și/sau leziuni cerebrale structurale (Rotheram și colab., 1964).

Alterarea funcției ventilatorii la cazurile tetraplegice este cauzată de eliminarea controlului supraspinal al mușchilor respiratori inervați de segmentele medulare de sub nivelul leziunii. Se realizează, din cauza paraliziei, o reducere a volumului inspirator și expirator (Fugl-Meyer și Grimby, 1971).

Metodele terapeutice care se aplică vor ține seama de faptul dacă bolnavul este conștient sau se află într-o stare de comă. La cazurile conștiente remarcăm o stare de neliniște, anxietate, iritabilitate și insomnie. În raport cu presiunea O_2 și CO_2 arterial se va decide aplicarea respirației artificiale. Odată acest fapt stabilit, respirația asistată se va face cît mai repede cu putință. Respirația artificială nu se aplică acelor cazuri a căror paralizie respiratorie este produsă de hemoragii cerebrale masive sau pontine, unde nici intervenția neurochirurgicală nu este posibilă. Hipovolemia care însoțește de foarte multe ori insuficiența respiratorie poate fi corectată cu dextran 70 în ser glucozat 5%.

Supravegherea bolnavilor cu paralizii respiratorii trebuie să fie permanentă. În acest context se preconizează și aspirația periodică a secrețiilor bronșice. Această aspirație se va face cu mare atenție pentru a nu declanșa reflexe de apărare care măresc efortul respirator și anxietatea bolnavilor (Arseni și colab., 1973). Se va avea în vedere să nu se administreze substanțe depresoare ale centrului respirator, însă se vor combate spasmele bronșice și hipersecreția cu doze mici fracționate și repetate, de atropină sau preparate cu acțiune parasimpaticolitică. Pentru facilitatea eliminării secreției bronșice se administrează expectorante și fluidificante, evident fără codeină.

Măsurile terapeutice ale paraliziilor respiratorii pot fi împărțite după opinia lui Seriff și colab. (1973) în următoarele trei categorii :

1) Tratamentul specific al afecțiunilor care au produs paraliziile respiratorii.

2) Tratamentul conservator al insuficienței respiratorii (modificarea aerului inspirat ; aspirația secrețiilor ; administrarea de aer îmbogățit cu oxigen ; administrarea de isoproterenol sub formă de aerosoli pentru combaterea bronhospasmului etc.). Aerul trebuie să conțină numai concentrații joase de oxigen, astfel încît presiunea oxigenului arterial să nu depășească 45—50 mmHg.

3) Folosirea unui sistem respirator de susținere a respirației. Acest sistem se aplică în următoarele situații : a) bolnavi comatoși cu insuficiență respiratorie acută și severă ; b) bolnavi cu presiunea oxigenului arterial sub 40 mmHg, care nu a putut fi corectată prin mijloace conservative ; c) bolnavi cu boli neuromusculare și paralizii musculare.

Vom avea grijă să întoarcem bolnavul pe părțile laterale și să-l plasăm într-o poziție favorabilă combaterii stazei pulmonare. Infecțiile pulmonare vor fi tratate cu toată energia, cu antibiotice cu spectru larg sau chiar cu combinații de antibiotice (ampicilina + septrin, ampicilina + gentamicină, ampicilină + kanamicina etc.). Pentru prevenirea edemului pulmonar acut vom urmări îndeaproape cordul, pe care-l vom tonifia la nevoie.

Dacă după trecerea fenomenelor acute (2—3 săptămîni), bolnavul rămîne cu deficit al funcției respiratorii se vor începe exerciții de respirație, de recuperare, căutînd antrenarea și dezvoltarea și a altor grupe musculare care pot facilita respirația. Uneori este necesară plasarea bolnavului într-un pat basculant.

Organizarea unor secții de terapie intensivă, specializate în insuficiențe respiratorii acute, a dus la scăderea mortalității bolnavilor cu paralizii respiratorii pînă la un procentaj de 20—25% (Seriff și colab., 1973 ; Petty și colab., 1975).

7. TRATAMENTUL SPASTICITĂȚII

7.1. DEFINIȚIE

În limbaj neurologic termenii de „spasticitate" și „rigiditate" sînt folosiți pentru a exprima două stări diferite ale creșterii tonusului muscular. Din punct de vedere neurofiziopatologic cele două aspecte au la bază atît mecanisme comune cît și mecanisme diferite. Brodal (1962) definește spasticitatea ca o condiţie în care reflexele miotatice sînt exagerate. Ca o consecinţă se produce o creştere a tonusului muscular. Nathan (1973) include în definirea spasticităţii următoarele caracteristici : a) reflexele miotatice, care în mod normal sînt latente, devin mai evidente ; b) reflexele tendinoase (reflexele fazice) au un prag mai scăzut ; c) răspunsul muşchiului la declanşarea reflexelor este mai crescut ; d) declanşarea unui reflex pe un muşchi induce şi răspunsul altora ; e) reflexele tonice de întindere (rezistenţa la mişcările pasive) sînt exagerate ; f) apariţia clonusului.

7.2. BAZELE NEUROFIZIOLOGICE ALE SPASTICITĂŢII

Înţelegerea mai bună a neurofiziologiei spasticităţii a fost posibilă odată cu descrierea buclei gama (Leksell, 1945). Este recunoscut astăzi că bucla gama este un sistem motor care controlează activitatea fusurilor musculare. În condiţii normale, fusul muscular, deosebit de sensibil la modificările de lungime ale muşchiului, se descarcă permanent şi determină reflex activitatea permanentă a motoneuronilor alfa şi în consecinţă tonusul muscular. Sensibilitatea fusurilor musculare este ajustată şi de activitatea neuronilor gama, în sensul că aceştia facilitează refluxul miotatic prin scăderea pragului. Pe de altă parte, celulele Renshaw dispuse în derivaţie pe circuitul celular alfa (mecanism de tip feedback), inhibă activitatea acestora din urmă (Granit, 1970).

Fusurile musculare fiind dispuse în paralel cu fibrele musculare extrafusale se vor întinde odată cu întinderea muşchiului. Frecvenţa descărcărilor fusurilor musculare creşte odată cu întinderea pasivă. Descărcările fusurilor musculare depolarizează motoneuronii alfa corespunzători. Cînd depolarizarea este suficientă, motoneuronii alfa se descarcă şi muşchiul se contractă. În consecinţă, acest reflex monosinaptic funcţionează ca un circuit de control de tip feed-back negativ care contracarează modificările de alungire ale muşchiului. În condiţii normale, activităţile motoneuronilor alfa şi gama sînt reciproc condiţionate. Pe de altă parte, impulsurile descendente induc descărcări ale motoneuronilor alfa şi gama apropiate ca frecvenţă, astfel încît activităţile lor sînt coordonate (Granit, 1970).

Leziunile cerebrale alterează echilibrul de semnalizare paralelă a motoneuronilor alfa şi gama. Ca urmare a celor mai multe leziuni supraspinale, motoneuronii gama sînt eliberaţi de sub influenţa impulsurilor inhibitorii descendente şi se realizează astfel o hiperactivitate a acestor neuroni. Descărcarea excesivă a motoneuronilor gama duce la creşterea frecvenţei descărcărilor în fusurile musculare, iar aceasta induce pe calea arcului reflex monosinaptic o activitate excesivă a motoneuronilor alfa, cu apariţia consecutivă a spasticităţii. Orice spasticitate care este redusă sau abolită de întreruperea buclei gama este cunoscută sub numele de *„rigiditate gama"*. Cele mai multe cazuri cu spasticitate au o componentă gama foarte mare (Granit, 1970).

În ciuda prevalenţei spasticităţii gama, nu toate cazurile de spasticitate sînt mediate de bucla gama. În unele circumstanţe leziunile cerebrale pot elibera alfa motoneuronii de sub controlul inhibitor supraspinal. În aceste condiţii motoneuronii alfa reprezintă locul primar al unei hiperactivităţi anormale. În aceste cazuri întreruperea buclei gama nu va duce la reducerea spasticității. În consecință, orice spasticitate care nu se modifică prin întreruperea buclei gama a fost denumită *„rigiditate alfa"* (Granit, 1970).

Se poate spune că spasticitatea reprezintă o manifestare clinică a ruperii legăturii dintre activitatea motoneuronilor alfa, pe de o parte și cea a motoneuronilor gama, pe de altă parte (Bishop, 1977). Alterarea conexiunilor reciproce dintre activitatea celor două tipuri de motoneuroni este produsă de cele mai multe ori prin leziuni de neuron motor central. Se pare că leziunile spinale produc mai ales spasticitatea de tip gama, în timp ce leziunile cerebrale induc mai frecvent spasticitate de tip alfa, ultima fiind relativ independentă de activitatea fusului muscular (Knutsson și colab., 1974). Diferențierea dintre cele două tipuri de spasticitate se poate face, fie prin blocarea selectivă a rădăcinilor posterioare (Rushworth, 1960), fie prin testul de răcire locală a musculaturii (Knutsson, 1970). Ambele metode duc la diminuarea spasticității de tip gama, însă nu modifică pe cea de tip alfa.

Spasticitatea spinală este considerată ca un fenomen de eliberare, înlăturarea controlului supraspinal duce la creșterea excitabilității motoneuronilor alfa și gama. Răspunsurile la toate excitațiile periferice sînt exagerate. Fenomenele reflexe domină tabloul clinic.

Spasticitatea cerebrală se realizează ca urmare a pierderii controlului inhibitor descendent sau a activității necontrolate a căii facilitatorii bulbospinale. Controlul trunchiului cerebral asupra reflexelor spinale nu este alterat, așa că hiperexcitabilitatea reflexă generalizată a spasticității spinale nu este prezentă. Deficitul motor este mai exprimat decît fenomenele reflexe.

7.3. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Concluziile unor studii cu privire la efectele miorelaxante ale unor preparate erau descurajante în urmă cu 10 — 15 ani (Pedersen, 1962; Leavitt și Ocampo, 1963; Smith și Murayama, 1964; Diamantis și Kletzkin, 1966).

După opinia lui Burke (1975) activitatea reflexului miotatic poate fi influențată la mai multe niveluri:

a) Influențele periferice spre măduvă pot fi reduse prin inhibarea activității motoneuronilor gama (fenotiazine, agenți blocanți ai receptorilor adrenergici de tip alfa), prin acțiunea directă asupra fusului muscular (dantrium), sau prin distrugerea rădăcinii posterioare (chirurgical, substanțe sclerozante).

b) La nivel medular pot fi inhibați interneuronii din căile polisinaptice sau pot fi activate mecanismele inhibitorii (mephenesin, diazepam, baclofen).

c) La nivel supraspinal, poate fi modificată activitatea căilor bulbospinale (fenotiazine, blocanți ai receptorilor adrenergici de tip alfa, diazepam).

d) Rădăcinile anterioare pot fi afectate astfel încît să se obțină o hipotonie cu paralizie (chirurgical, substanțe sclerozante).

e) Proprietățile contractile ale mușchiului spastic pot fi influențate astfel încît să aibă posibilități de contracție mai slabe (dantrium).

Ideea de bază a tratamentului modern în spasticitate este aceea de a reduce activitatea sistemului gama.

7.3.1. SUBSTANȚE CU ACȚIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Marea majoritate a preparatelor acționează la nivelul formației reticulate din trunchiul cerebral, cunoscut fiind faptul că sistemul activator descendent se proiectează mai ales pe motoneuronii de tip gama. De subliniat faptul că majoritatea preparatelor care au efecte depresoare asupra sistemului reticulat activator descendent exercită aceeași acțiune și asupra sistemului reticulat activator ascendent avînd și un efect tranchilizant și sedativ (Domino, 1974).

a) *Diazepamul* (derivat de benzodiazepină) are o acțiune miorelaxantă în stările de spasticitate. Acest efect a fost demonstrat, atît experimental în rigiditatea de decerebrare cît și clinic în encefalopatiile infantile (Hernandez-Peon, 1964; Tardieu și colab., 1964; Fowlks și colab., 1965). Carlson și Alston (1966) au obținut chiar și diminuarea clonusului la bolnavii cu spasticitate. Kerr (1966) a stabilit că doze de 8—16 mg diazepam pe zi au efecte incontestabile asupra spasticității din paraplegii. Cook și Nathan (1967) au demonstrat că diazepamul acționează și la nivel medular, nu numai la cel reticular. Stratten și Barnes (1971) au stabilit că diazepamul facilitează inhibiția presinaptică de la nivel spinal.

b) *Napotonul* (clordiazepoxid) are, pe lîngă o acțiune anxiolitică, și una miorelaxantă (Hortham, 1963; McFarland, 1963). Dozele de napoton la bolnavii cu spasticitate pot ajunge pînă la 70—80 mg/zi.

c) *Mydocalmul* (clohidrat de piperidină) are efecte favorabile în spasticitate, însă nu are nici un efect asupra rigidității (Kentz și Vilner, 1963). La noi în țară, Voinescu și Ciurea (1965) au obținut rezultate satisfăcătoare cu mydocalm la bolnavii cu spasticitate cerebrală sau medulară. Se pare că mydocalmul diminuează acțiunile activatoare ale formației reticulate (Roșianu, 1971). Dozele de 0,15—0,30 g/zi sînt bine tolerate de bolnavi timp îndelungat, cu efecte secundare minore.

d) *Clorzoxazon* (5-clor-2-benzoxazolinon) poate reduce temporar fenomenele severe de spasticitate (Berman și colab., 1964; Dariezo, 1966). După opinia lui Herman (1967), clorzoxazona diminuează reflexele miotatice, motiv pentru care este folosit și în contracturile musculare reflexe. Dozele de pînă la 1 g/zi sînt bine tolerate. Rareori au fost remarcate stări de nervozitate, amețeli, cefalee, fenomene alergice.

e) *Clordelazin* (derivat de fenotiazină) are pe lîngă efectele neuroleptice bine cunoscute și o acțiune miorelaxantă certă (Hudson, 1966). S-a putut demonstra că acest neuroleptic diminuă spasticitatea de tip gama, fără efecte asupra celui de tip alfa, prin acțiunea sa asupra sistemului reticulat activator descendent (Royer și Duc, 1967). Folosirea clorpromazinei în clinică este mult limitată de efectele sale neuroleptice.

f) *Baclofenul* (Lioresal) este un derivat al acidului gama-amino-butiric și pare să fie cel mai eficace miorelaxant (Burke, 1975). Baza teoretică care a dus la sintetizarea acestui preparat a fost constatarea că acidul gama-amino-butiric este un neurotransmiter natural, cu localizare mai ales cerebrală (Krnjevic, 1970), dar și spinală, facilitînd inhibiția presinaptică (Curtis și Felix, 1971). Spre deosebire de acidul gama-amino-butiric, baclofenul penetrează prin bariera hemato-encefalică (Faigle și Keberle, 1972).

Knutsson și colab. (1973, 1974) au demonstrat că baclofenul are efecte mult mai bune asupra spasticității de tip gama, decît asupra celei de tip alfa. Baclofenul acționează asupra spasticității atît prin diminuarea activității sistemului gama (Knutsson și colab., 1972) cît și prin facilitarea activității celulelor Renshaw (Koella, 1972). După opinia lui Pedersen și colab. (1974), baclofenul acționează atît prin diminuarea activității sistemului gama, cît și prin creșterea inhibiției presinaptice. Baclofenul poate acționa numai asupra măduvei spinării, la cazurile cu secțiune totală spinală (Ashby și White, 1973). În timp ce Cartlidge și colab. (1974) consideră că baclofenul și diazepamul au efecte asemănătoare, From și Heltberg (1975) cred că baclofenul este statistic semnificativ mai eficace ca diazepamul. După experiența noastră clinică, baclofenul are efecte miorelaxante cu mult superioare celorlalte preparate.

Primele rezultate favorabile în aplicarea în clinică a baclofenului au fost publicate de Birkmayer și colab. (1967) și apoi confirmate de Jerusalem (1968), Pedersen și colab. (1970) și Hudgson și Weightman (1971).

Dozele de baclofen variază între 75 și 100 mg/zi. Burke (1975) consideră că doze de 150 mg/zi în patru prize sînt bine tolerate și au efecte și mai bune. Efectele secundare ale baclofenului apar mai ales la începutul tratamentului și constau în somnolență și amețeală. Acestea pot fi foarte bine controlate prin creșterea treptată a dozelor zilnice. Efectele secundare centrale, cum ar fi confuzia mintală, euforia sau depresia, limitează în unele cazuri dozele. Se notează faptul că fenomenele secundare apar mai frecvent la bolnavii în vîrstă. Nu se recomandă la bolnavii cu boala Parkinson sau cu mișcări involuntare coreo-atetozice.

7.3.2. PREPARATE CU ACȚIUNE PERIFERICĂ

Încercarea de a folosi preparate cu acțiune asupra sistemului nervos periferic se bazează pe ideea de întrerupere a unor verigi din bucla gama (Bishop, 1977). Se știe că fibrele nervoase de tip Ia și Ib, bine mielinizate sînt rezistente, în timp ce fibrele de tip II, puțin mielinizate sînt, din contră, sensibile la procaină (Matthews și Rushworth, 1957). Din acest motiv se preferă blocarea axonilor motoneuronilor gama din nervii micști (Nathan și Sears, 1963). Întrucît procaina are efecte de scurtă durată s-au încercat substanțe neurolitice de tipul fenolului (Khalili și Betts, 1967; Felsenthal, 1974). Dezavantajele fenolului fac să limiteze mult aplicarea clinică a infiltrațiilor cu această substanță (Superville-Sovak și colab., 1975).

7.3.3. SUBSTANȚE BLOCANTE ALE JONCȚIUNII NEURO-MUSCULARE

O verigă vulnerabilă în bucla gama este joncțiunea neuromusculară. În acest sens curara și substanțele curarizante pot produce miorelaxare. Din cauza paraliziei întregii musculaturi aceste preparate nu și-au găsit locul în arsenalul terapeutic al spasticității, cu toate că unii autori încearcă să le folosească local (Brown și colab., 1975).

7.3.4. PREPARATE CU ACȚIUNE DIRECTĂ ASUPRA MUSCULATURII

Foarte recent, Monster și colab. (1974) și Ellis și Carpenter (1974) au introdus preparatul Dantrium (Dantrolene sodium) care acționează numai asupra reticulului sarcoplasmic al fibrelor musculare extra- și intrafusale întrerupînd sistemul excitație-contracție. Dozele acestui preparat la adult ating 400 mg/zi în 4 prize. Acest nivel trebuie atins prin doze progresive mărite săptămînal (Burke, 1975). Administrarea îndelungată a acestui preparat poate produce efecte secundare, cum ar fi : amețeli, slăbiciune, oboseală și diaree (Joynt, 1976). Nogen (1976) a obținut rezultate favorabile prin administrarea combinată de Dantrium și Diazepam la copii cu encefalopatii și spasticitate.

7.4. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Acest tratament se aplică în cazurile unde nici unul din preparatele amintite nu au dat rezultate satisfăcătoare. Dintre toate metodele folosite, cea care permite obținerea unor rezultate este radicotomia posterioară parțială (Dimitrijevic și Nathan, 1967, Fraioli și Guidetti, 1975). Intervențiile pe măduvă au fost abandonate din cauza apariției sau accentuării tulburărilor trofice (Malmros, 1962).

7.5. MĂSURI FIZIOTERAPICE

Dintre numeroasele procedee fizioterapice amintim hipotermia locală (Hartviksen, 1962) și hipotermia la nivel spinal (Negrin, 1966). Pe de altă parte, kinetoterapia pasivă și activă poate întîrzia apariția spasticității (Honcke, 1962).

8. TRATAMENTUL BOLNAVILOR PARAPLEGICI

8.1. ASPECTELE MAJORE ALE TRATAMENTULUI BOLNAVILOR PARAPLEGICI

Tratamentul și îngrijirea medicală a bolnavilor cu paraplegie sau tetraplegie a devenit în ultima perioadă o problemă deosebit de importantă, odată cu creșterea numărului cazurilor cu sechele după traumatisme vertebro-medulare. În afara acestor sechele se au în vedere deficitele motorii de diferite grade care pot fi întîlnite la bolnavii cu scleroză în plăci, poliradiculoneuropatii, mielite transverse etc. Existența unor servicii spitalicești specializate în îngrijirea unor bolnavi cu deficite motorii mari este un deziderat de care trebuie să se țină seama în viitor.

a) *Prevenirea și tratamentul tromboembolismului.* Incidența trombozelor venoase și a emboliilor pulmonare mai ales la bolnavii cu tetraplegie este mare. Guttman (1973, citat de Stern și Slattery, 1975) dă un procent de 7,6% din decese prin tromboembolism. Tratamentul anticoagulant cu doze mici de heparină sau warfarină nu se folosește în mod curent, însă trebuie aplicat la cazurile unde tromboza venoasă a apărut sau la cele cu factori de risc importanți (Stern și Slattery, 1975). Mișcările pasive și schimbările de poziție ale corpului și mai ales ale membrelor inferioare pot preveni apariția trombozelor venoase.

b) *Tratamentul paraliziilor respiratorii.* Constituind un aspect deosebit de important, problema paraliziilor pulmonare a fost tratată în capitolul 6.

c) *Prevenirea escarelor.* Apariția escarelor constituie o complicație deosebit de importantă la bolnavii paraplegici, putînd să limiteze supraviețuirea acestora. Prevenirea escarelor se va face prin luarea măsurilor celor mai adecvate pentru evitarea ischemiei și infecției tegumentelor. Zonele cele mai vulnerabile sînt : sacrată, calcaneană, scapulară, trohanteriană etc. Prevenirea escarelor va depinde de : a) schimbarea frecventă a poziției bolnavului (la 1/2—1 oră interval) și așezarea lui în posturi cît mai convenabile ; b) menținerea bolnavului în condiții de igienă impecabilă ; c) folosirea unor soluții sau unguente pentru protejarea tegumentelor.

d) *Funcția de defecație.* Funcția de defecație nu necesită o îngrijire medicală tot atît de atentă ca a micțiunii, însă se va avea în vedere că retenția de fecale se întîlnește frecvent în stările inițiale ale paraplegiei și necesită evacuarea lor la 2—3 zile. Controlul voluntar parțial al defecației în stadiile ulterioare va fi întărit prin educarea bolnavilor. Incontinența de fecale necesită o îngrijire deosebită, astfel încît să nu vină în contact cu tegumentele.

e) *Mobilizarea pacienților.* Mobilizarea pacienților se va face cît mai repede cu putință, în general la 2—3 săptămîni de la debutul acut al paraplegiei sau tretraplegiei. Se vor lua toate măsurile necesare în vederea prevenirii hipotensiunii ortostatice care are tendința să apară frecvent mai ales la tetraplegici. Odată ce este posibil, bolnavii vor păstra în pat o poziție șezîndă.

Un moment important în reeducarea motorie a bolnavilor paraplegici sau chiar tetraplegici este internarea lor într-un serviciu specializat în care aceștia vor urma un program complex de măsuri în care vor intra la un moment dat și activitățile sportive și reluarea unei activități profesionale adecvate (Constantinovici, 1970).

f) *Tratamentul spasticității.* Problemele deosebit de importante pe care le pune spasticitatea la bolnavii paraplegici au fost tratate în capitolul 7.

g) *Tratamentul tulburărilor psihice și de comportament.* Reacția depresivă a pacienților cu paraplegii poate constitui un serios obstacol în succesul recuperării. În raport cu personalitatea lor premorbidă acești bolnavi vor adopta atitudini dintre cele mai nefirești față de tot ceea ce îi înconjură. Nu rareori bolnavii țintuiți la pat refuză orice fel de tratament și de îngrijire medicală. Evident este o atitudine dăunătoare în primul rînd bolnavului, motiv pentru care se impun luarea celor mai adecvate măsuri de înlăturare a lor. În acest sens se administrează tranchilizante și antidepresive, la care se adaugă în mod obligatoriu o psihoterapie adecvată personalității fiecărui pacient în parte. De deosebit succes se bucură în aceste cazuri o terapie recreațională care va avea în vedere prevenirea izolării sociale și intelectuale (Stern și Slattery, 1975).

8.2. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE MICȚIUNE

În foarte multe afecțiuni neurologice tulburarea controlului voluntar al micțiunii exercită o influență enormă asupra vieții sociale și personale a bolnavilor. Vezica neurogenă este o problemă majoră, motiv pentru care țelul tratamentului contemporan este de a atinge un stadiu de micțiune autonomă fără infecții urinare, fără reflux uretral și fără litiază.

8.2.1. ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA VEZICII URINARE

Inervația parasimpatică a vezicii urinare este cea mai importantă. Centrul spinal al micțiunii se găsește localizat în sistemul parasimpatic sacrat la nivelul mielomerelor S_2, S_3 și S_4 (Juul-Jensen, 1962). Fibrele nervoase care provin din acest centru ajung pe calea nervului pelvin la mușchiul detrusor al vezicii urinare. Acest mușchi neted expulzează urina prin contracția sa.

Inervația somatică provine din aceleași mielomere ale măduvei sacrate ca pentru inervația parasimpatică. Fibrele care provin din aceste segmente sacrate inervează sfincterul uretral extern și un grup de mușchi care mențin retenția urinei. La nivelul măduvei sacrate există un sistem de legături reciproce între centrii parasimpatici de eliminare a urinei și centrii somatici de reținere a urinei.

Inervația simpatică a musculaturii vezicii urinare își are centrul în coloana intermedio-laterală a segmentelor medulare L_1-L_4 iar fibrele simpatice ajung la vezică pe calea nervului hipogastric (Haulică, 1975). Fibrele adrenergice de tip beta produc relaxarea mușchiului detrusor, în timp ce fibrele adrenergice de tip alfa produc o slabă contracție a detrusorului (Boyarsky și colab., 1968).

Centrii nervoși superiori care facilitează sau inhibă micțiunea se găsesc în cortexul cerebral, ganglionii bazali, hipotalamus, mezencefal, punte și cerebel (Ruch și Tang, 1967; Bors și Comarr, 1971; citați de Tarabulcy, 1974). Cortexul cerebral, ganglionii bazali, hipotalamusul anterior și mezencefalul au efecte facilitatorii asupra micțiunii.

Inervația senzitivă proprioceptivă a detrusorului ajunge la măduva sacrată pe calea nervului pelvian și asigură trecerea influxului nervos de distensie a vezicii. În felul acesta se realizează un arc reflex spinal al micțiunii.

Centrii spinali ai micțiunii sînt excitați de distensia vezicii. Dacă sfincterul intern se deschide la o presiune intravezicală de 15 cm apă, sfincterul extern rezistă pînă la o presiune de 70 cm apă. Cantitatea de urină acumulată în vezică poate depăși 500 ml fără a se produce evacuarea prin prea plin (Yeates, 1974; Haulică, 1975). Micțiunea voluntară este declanșată de contracția mușchiului detrusor, care devine posibilă printr-o eliberare a centrului sacrat de sub influențele inhibitorii supraspinale. Contracția detrusorului este asociată cu deschiderea simultană și automată a sfincterului intern și abolirea impulsurilor către sfincterul extern (Juul-Jensen, 1962). De la centrul sacrat al micțiunii, impulsurile periferice de la detrusor ajung la hipotalamus unde se creează o stare excitatorie centrală. Această stare excitatorie centrală poate fi stimulată de frig și sunetul unei ape care curge. Cînd tensiunea stării excitatorii centrale depășește un anumit prag, impulsurile de la acest nivel ajung la cortex şi realizează necesitatea de micţiune (Yeates, 1974). Influenţele inhibitorii subconştiente de la ganglionii bazali şi cele conştiente de la scoarţă pot întîrzia micţiunea pînă cînd sînt create condiţiile necesare unui astfel de act fiziologic. În condiţii normale eliminarea de urină este un act voluntar bine controlat.

8.2.2. TULBURĂRILE DE MICŢIUNE

Tulburările de micţiune pot apărea în foarte multe condiţii, iar o clasificare a acestora este greu de realizat. Toţi autorii sînt unanimi în a aprecia că cele mai bune criterii care pot stabili starea de funcţionalitate a vezicii urinare sînt date de cistometrie (Juul-Jensen, 1962; Burghele şi Ichim, 1963; Tarabulcy, 1974; Yeates, 1974).

În general se admit două tipuri fundamentale de funcţionare a vezicii urinare ca urmare a leziunilor nervoase (Burghele şi Ichim, 1963; Popescu, 1970; Arseni şi colab., 1973; Tarabulcy, 1974):

1) *Vezica neurogenă reflexă* se instalează în cazul leziunilor formaţiunilor nervoase de deasupra centrului sacrat. În raport cu modul de instalare şi de gradul leziunilor nervoase vezica reflexă poate fi: hipotonă (atonă), hipertonă (spastică) sau chiar normală (posibilitate de evacuare bună a urinei).

2) *Vezica neurogenă areflexă* (*autonomă*) apare în cazul leziunilor măduvei sacrate şi/sau a rădăcinilor corespunzătoare. Uneori în faza de şoc medular prin leziuni suprasacrate, putem întîlni o vezică autonomă.

Din punct de vedere fiziopatologic întîlnim următoarele situaţii:

a) Afectarea căilor aferente de la vezică spre măduva sacrată şi centrii superiori. Acest tip de leziune poate apare în: tabes, leziuni ale rădăcinilor posterioare, diabet zaharat, leziuni ale fasciculului spinotalamic lateral, leziuni ale conexiunilor hipotalamo-corticale. În aceste situaţii bolnavii nu recepţionează distensia vezicii şi astfel va rezulta o retenţie de urină. Retenţia cronică de urină este frecvent întîlnită în leziuni ale rădăcinilor posterioare şi poate duce la o pareză vezicală.

b) Leziuni ale căilor nervoase descendente inhibitorii pot duce la contracţia necontrolată a vezicii urinare. Acest fenomen se produce prin hiperactivitatea centrului spinal al micţiunii realizată de stimulii care vin de la muşchiul detrusor. Clinic o astfel de vezică se caracterizează printr-o necesitate urgentă de micţiune produsă de contracţii reflexe ale detrusorului. În aceste condiţii bolnavul nu poate controla micţiunea şi apare incontinenţa urinară. Cu cît contracţia vezicii urinare apare la cantităţi mai mici de urină, cu atît micţiunile vor fi mai frecvente. O astfel de vezică reflexă poate fi considerată ca o vezică urinară neurogenă dezinhibată. În cazul leziunilor complete deasupra segmentului medular S_2 se instalează o vezică neurogenă dezinhibată de tip total, iar în cazul leziunilor incomplete suprasacrate apare o vezică neurogenă dezinhibată de tip parţial.

c) Paraliziile neurogene ale vezicii urinare pot apare şi în condiţiile întreruperii atît a căilor aferente, cît şi a celor eferente ale reflexului de micţiune (leziuni ale conului medular şi/sau ale cozii de cal, poliradiculoneuropatii etc.).

Prezenţa disfuncţiilor neurogene ale vezicii urinare la diabetici a atras în mod deosebit atenţia (Ellenberg, 1966; Buck şi colab., 1974). Bolnavii diabetici devin mai puţin conştienţi de umplerea vezicii urinare şi astfel intervalul dintre micțiuni este mai mare. Mecanismul fiziopatologic este asemănător celui din tabes și constă în faptul că întrerupe calea aferentă de transmitere a senzației de distensie a vezicii urinare (,,pseudo-tabes diabetica''). Într-o primă fază bolnavii își pot goli complet vezica urinară. Ulterior se produce o decompensare a vezicii urinare din cauza răririi micțiunilor și distensiei supraliminare a detrusorului. În această fază apar micțiuni frecvente cu golirea mai înceată și incompletă a vezicii. În final bolnavii ajung la o retenție urinară completă sau incompletă cu sau fără incontinență prin supraplin. Stadiile amintite pot fi întîlnite și în alte afecțiuni neurologice. Dacă tulburările de micțiune sînt puse în evidență în prima fază, de pierdere a senzației de distensie vezicală, cînd funcția motorie a vezicii este bună, bolnavul va fi instruit să urineze la intervale scurte (cel puțin la trei ore în timpul zilei și o dată noaptea). Aceasta va preveni distensia și decompensarea vezicii urinare. În stadiul de decompensare vezicală se va educa bolnavul în sensul aplicării suprapubian a unei presiuni manuale în ideea eliminării urinei reziduale. Dacă urina reziduală depășește 100 ml, se impune drenajul periodic al vezicii. Ideal ar fi cateterizarea intermitentă la un interval de 6 ore. Această metodă este mult mai ușor aplicată la femei decît la bărbați, unde se poate aplica o sondă ,,à demeure'', care se va schimba la un interval de 10 zile. În cazul în care apar semne de infecție urinară se va aplica un tratament antibiotic în conformitate cu urocultura și antibiograma (Tarabulcy, 1974).

La mulți bolnavi cu boala Parkinson sau parkinsonism de diferite naturi s-au pus în evidență disfuncții ale vezicii urinare (Porter și Bors, 1971 ; Greenberg și colab., 1972). O parte dintre acești bolnavi au o vezică hipoactivă (retenție urinară), sau din contră, mai ales o vezică hiperactivă (incontinență urinară).

Tulburările de micțiune de tipul retenției sau incontinenței urinare pot apare și în afecțiuni vasculare sau în scleroza în plăci (Jamesson, 1974 ; Tarabulcy, 1974) .Toți autorii atrag atenția asupra importanței studiului cistometric al funcției vezicii urinare în ideea diferențierii retenției cu incontinență prin supraplin, de incontinența urinară propriu-zisă.

Cele mai frecvente disfuncții ale vezicii urinare le întîlnim în leziunile medulare de etiologie traumatică sau infecțioasă.

În faza acută a unei leziuni medulare (șoc medular în traumatismele vertebro-medulare) întîlnim retenția urinară. Dacă leziunea medulară nu interesează arcul reflex simpatic, sfincterul neted poate scăpa de paralizie și, ca urmare, contribuie la creșterea retenției urinare (Arseni și colab., 1973). În faza acută a leziunilor medulare umplerea exagerată a vezicii urinare duce la distensia orificiilor ureterale și la instalarea consecutivă a refluxului vezico-ureteral, cu consecințe asupra procesului de excreție renală. Incontinența prin preaplin apare mult mai repede dacă leziunea interesează și arcul reflex simpatic, întrucît se produce și paralizia sfincterului neted.

Vezicile neurogene la paraplegici pot avea unul din următoarele tipuri evolutive (Burghele și Ichim, 1963) : a) vezici care revin la micțiune normală ; b) vezici care revin la micțiune cu control parțial ; c) vezici cu retenție completă ; d) vezici cu retenție incompletă și incontinență prin preaplin ; e) vezici cu incontinență prin micțiuni automate, fără control voluntar.

După o perioadă de cîteva săptămîni sau luni, timp în care vezica nu reacționează la distensie, urmează un stadiu cronic, de multe ori definitiv, în care tulburările urinare depind de gradul în care se produce recuperarea reflectivității vezicale. La aceasta se adaugă starea anatomofuncțională a mușchiului detrusor și prezența infecției urinare. În leziunile medulare complete situate la nivelul sau dedesubtul centrului sacrat al micțiunii, reflectivitatea vezicii nu va apare. În leziuni parțiale medulare putem întîlni hiper- sau hiporeflectivitate, vezică neinhibată sau chiar normoreflexă (Arseni și colab., 1973).

8.2.3. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DE MICȚIUNE

Un tratament corect și bine condus poate prelungi sau salva viața unui bolnav care are tulburări de micțiune. În fața unui astfel de deziderat colaborarea dintre neurolog, neurochirurg și urolog este calea cea mai bună de urmat. Trebuie știut că în condițiile actuale există reale posibilități de tratament al tulburărilor de micțiune. În orice situație vom avea în vedere faptul că golirea cît mai completă și mai ritmică a vezicii, prevenirea sau tratamentul eficace al litiazei și infecției urinare reprezintă dezideratele majore ale unei terapii moderne.

8.2.3.1. TRATAMENTUL ÎN FAZA ACUTĂ DE PARALIZIE VEZICALĂ

În conformitate cu Burghele și Ichim (1963), Popescu (1970) și Arseni și colab. (1973), se vor avea în vedere următoarele:

1) Evacuarea vezicii prin una din următoarele metode: presiune hipogastrică, drenaj prin sondă uretrală (intermitent sau continuu cu sondă pe loc), cistostomie, uretrostomie etc. Drenajul continuu deschis cu sondă pe loc este o metodă simplă care dă foarte bune rezultate. Drenajul intermitent (2—3 ori pe zi) poate fi făcut în condiții de asepsie riguroasă cel mult timp de 7 zile.

2) Prevenirea formării de calculi se poate realiza prin acidifierea urinelor și spălarea vezicală cu soluții „G" sau „M" propuse de Souby și Albricht (citați de Arseni și colab., 1973).

3) Profilaxia infecției este de o deosebită importanță întrucît prezența ei poate accentua tulburările de micțiune, poate favoriza apariția calculilor și implicit poate întuneca prognosticul bolnavilor cu tulburări de micțiune. Se va avea în vedere realizarea unui drenaj vezical aseptic, acidifierea urinei pînă la un pH de 5—5,5 prin administrare de acid ascorbic, clorură de amoniu (Diurocard) etc. În vederea urmăririi cu atenție a pH-ului urinar, acesta va fi determinat la 3—4 zile interval. În cazul în care infecția a apărut se va face de urgență o urocultură și se va determina antibiograma. Se pot folosi antibiotice cu bună eliminare renală, cum ar fi ampicilina, gentamicina sau septrinul.

4) Medicația stimulentă a vezicii se poate realiza prin administrarea preparatelor parasimpaticomimetice de tipul prostigminei, miostinului, carbocholului, pilocarpinei etc., în doze obișnuite.

8.2.3.2. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR CRONICE DE MICȚIUNE

Areflectivitatea și hiporeflectivitatea vezicii vor fi combătute în continuare prin măsurile expuse în subcapitolul 8.2.3.1. Trebuie să facem însă precizarea că în fazele cronice de areflectivitate sau hiporeflectivitate rezultatele tratamentului medicamentos cu parasimpaticomimetice sînt slabe sau nule. Vivian și Bors (1972), cît și Gjone și Ween (1977) au obținut rezultate bune printr-un antrenament vezical cronic și printr-un complex de măsuri în care se includ cateterizări intermitente, goliri vezicale prin apăsare manuală suprapubiană sau prin încercări voluntare de eliminare a urinei (de patru ori în 24 de ore). Întrucît forța de contracție a detrusorului nu poate învinge rezistența sistemului sfincterian se recomandă metode chirurgicale. Burghele și Ichim (1963) au preconizat stimularea electrică a nervilor erectori, iar Caldwell și colab. (1965) au folosit un stimulator electric pentru colul vezical.

Hiperreflectivitatea vezicală poate beneficia de un tratament medicamentos parasimpaticolitic cu preparate de tip atropinic (Probantina). De asemenea, bune rezultate s-au obținut cu imipramină (Antideprin) în doze de 25—50 mg din 6—6 ore (Tarabulcy, 1974). Imipramina acționează direct, relaxînd detrusorul și are, în plus, efecte asemănătoare isoproterenolului, care este un stimulent al receptorilor adrenergici de tip beta. Efectele pozitive ale imipraminei au fost observate numai la cazurile la care reziduul urinar era de sub 100 ml. Blocajul cu novocaină al receptorilor vezicali prin instilarea de soluție 1% sau blocajul cu novocaină sau alcool al rădăcinilor sacrate posterioare pot diminua reflectivitatea vezicii urinare. Isakin (citat de Burghele și Ichim, 1963) a obținut rezultate satisfăcătoare prin infiltrație intradermică zilnică cu novocaină 0,5—2% în jumătatea inferioară a liniei pubio-ombilicale și pe traiectul unei linii orizontale deasupra pubisului („T" răsturnat). Și în aceste situații de hiperreflectivitate vezicală se pot aplica proceduri chirurgicale cînd metodele amintite nu au dat rezultatele scontate.

Tratamentul tulburărilor de dinamică a colului vezical este în întregime de competența urologiei.

9. TRATAMENTUL BOLNAVILOR COMATOȘI

9.1. DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE

Coma este o stare de inhibiție de diferite grade a activității nervoase, care se caracterizează prin pierderea completă sau parțială a conștiinței, diminuarea sau suprimarea motilității, dispariția sau reducerea la forme elementare și nespecifice a reacțiilor la stimuli exteriori, cît și prin păstrarea între anumite limite a funcțiilor vegetative. Spre deosebire de somn, starea de comă este un proces cerebral mai complex, greu reversibil sau chiar ireversibil. Coma este determinată de întreruperea, de către factori etiologici multipli, la diferite niveluri, a structurilor cortico-subcorticale care asigură starea de veghe.

Din punctul de vedere al gradului de tulburare a conștiinței, a motilității și a funcțiilor vegetative, putem întîlni următoarele tipuri de comă (Fishgold și Mathis, 1959; Mollaret și Goulon, 1959, modificat):

1) *Coma superficială*, în care reacțiile la excitanți externi sînt din ce în ce mai reduse, iar bolnavul nu răspunde la întrebări și nu execută ordine.

La solicitări repetate, bolnavul schiţează totuşi răspunsuri confuze monosilabice, dar deîndată ce stimularea încetează, el recade în comă. Bolnavul nu-şi poate dirija privirea faţă de excitanţii exteriori. Reflexul de clipit la ameninţare este diminuat sau abolit, în timp ce reflexul cornean este, în general, păstrat. Deglutiţia alimentelor introduse în gură este păstrată.

2) *Coma medie* este forma cea mai obişnuită şi se caracterizează prin pierderea completă a funcţiilor vieţii de relaţie, dar cu conservarea funcţiilor vegetative.

3) *Coma profundă* (coma carus) este forma în care s-a pierdut orice contact cu lumea exterioară şi nici un excitant (inclusiv cei dureroşi) nu reuşesc să trezească bolnavul. Deglutiţia este imposibilă şi apar tulburări vegetative, mai mult sau mai puţin accentuate.

4. *Coma depăşită* se caracterizează prin abolirea totală a funcţiilor vieţii de relaţie, la care se adaugă şi încetarea funcţiilor vegetative cardiorespiratorii, organismul fiind menţinut în viaţă doar prin mijloace artificiale, iar supravieţuirea încetînd îndată ce sistemele de resuscitare respiratorie sînt suprimate. Motilitatea, tonusul muscular, reflexele şi automatismele spinale sînt dispărute. Pupilele sînt midriatice şi areactive, inima îşi păstrează un ritm cvasiconstant, în jur de 100 bătăi/minut, iar compresiunea globilor oculari sau a sinusului carotidian nu influenţează acest ritm. Odată cu dezvoltarea metodelor de terapie intensivă şi reanimare această formă de comă este din ce în ce mai frecvent întîlnită. Avem de-a face cu moartea creierului.

În raport de mecanismele etiopatogenice, comele pot fi astfel împărţite (Fazekas şi Alman, 1962; Voiculescu şi Stoica, 1967, modificat):

A. **Come prin leziune primitiv cerebrală.** 1. *Accidentele vasculare cerebrale*: hemoragii cerebrale, ischemii cerebrale, tromboflebita cerebrală, encefalopatia hipertensivă.

2. *Traumatismele craniene*: comoţie, contuzie, dilaceraţie cerebrală, hematoame cerebrale traumatice (epidurale, subdurale, intracerebrale).

3. *Procese expansive intracraniene*: tumori localizate la nivelul formaţiunilor de menţinere a stării de veghe, sau tumori situate la distanţă de formaţiunile de mai sus, dar care acţionează asupra lor prin tulburări circulatorii sau comprimări ale trunchiului cerebral prin angajări (hernii cerebrale, conuri de presiune).

4. *Afecţiuni cerebrale de origine infecţioasă*: meningoencefalite, abcese cerebrale.

5. *Coma epileptică.*

B. **Come prin perturbări ale metabolismului energetic cerebral.** 1) *Aport insuficient de glucoză*: come hipoglicemice prin administrare de insulină, prin hiperinsulinism, prin insuficienţa sistemului reglator al metabolismului glucidic (leziuni hepatice, insuficienţă hipofizară sau corticosuprarenală).

2) *Aport insuficient de oxigen.*

a) *Hipoxia hipoxemică* (debit sanguin cerebral normal, însă sîngele are o cantitate redusă de oxigen): intoxicaţia cu oxid de carbon, tulburări respiratorii (hipoventilaţie, bloc alveolocapilar, tulburări ale circulaţiei pulmonare).

b) *Hipoxia hemodinamică* (scăderea debitului sanguin cerebral) :

— Afecțiuni care produc o scădere a debitului cardiac : insuficiență cardiacă, bloc atrio-ventricular etc.

— Hipotensiune arterială masivă : hemoragii, septicemii, supradozaj de droguri hipotensoare etc.

— Creșterea vîscozității sanguine : policitemie, hiperlipidemie etc.

— Boli ocluzive ale arterelor cu distribuție cerebrală.

— Hipertensiunea intracraniană.

3) *Tulburări ale activității enzimatice.*

a) *Intoxicații exogene* : barbiturice, alcool, neuroleptice etc.

b) *Intoxicații endogene,* care sînt de fapt tulburări metabolice datorite unor decompensări viscerale : come hepatice, diabetice, uremice.

c) *Tulburări ale echilibrului acido-bazic și hidroelectrolitic* : acidoză, alcaloză, hiponatremie, hipernatremie, hiperkalemie etc.

d) *Hipotermia și hipertermia.*

e) *Deficitul unor coenzime* : encefalopatia prin carență de vitamina B_1 sau PP.

9.2. SUBSTRATURILE FIZIOPATOLOGICE ALE CELOR MAI FRECVENTE COME

— *Coma prin accidente vasculare cerebrale* va fi tratată în capitolul 12.

— *Coma epileptică* se explică prin : epuizarea substanțelor energetice în timpul crizei epileptice (creșterea consumului de oxigen și glucoză) ; scăderea concentrației moleculelor cu legături macroergice (fosfocreatina, ATP), cu creșterea ADP și a fosfaților anorganici ; anoxia neuronală prin dezechilibrul realizat de creșterea nevoilor energetice dincolo de posibilitățile de acoperire prin debitul sanguin cerebral ; creșterea permeabilității membranei celulare prin procesul de depolarizare, cu apariția edemului cerebral ; scăderea proceselor oxidative etc.

— *Coma hepatică* apare în urma perturbării profunde a metabolismului cerebral. Aceasta se produce prin : acidoză, hiperamoniemie (neutralizarea amoniacului la nivel cerebral se face cu prețul spolierii ciclului Krebs de unul din componenții săi importanți și anume acidul cetoglutaric), reducerea acetil-coenzimei A, a tiaminpirofosfatului și a difosfopiridinnucleotidului ; acumularea metioninei. În esență se produce o reducere a consumului de oxigen cerebral, coexistînd cu creșterea consumului de glucoză. Acest aspect se realizează fie prin blocarea unor compuși intermediari ai ciclului Krebs, fie prin reducerea critică a unor factori enzimatici care catalizează etapele de degradare oxidativă a glucozei. În aceste condiții, creșterea consumului de glucoză de către creier apare ca o utilizare incompletă a substratului metabolic, cu acumularea unor produse intermediare, care nu pot ceda energia lor datorită perturbării enzimatice, generată de insuficiența hepatică.

— *Coma diabetică,* cu deprimarea metabolismului cerebral, este direct legată de acidoza hipercetonemică (creșterea acidului beta-hidroxibutiric) ; creșterea acidului gama-aminobutiric ; ridicarea presiunii osmotice a lichidului extracelular, cu deshidratare celulară, apoi hiponatremie cu deshidratare extracelulară și hipovolemie consecutivă. Absența insulinei determină o incapacitate de utilizare a glucozei prin blocarea hexokinazei și prin tulburări de permeabilitate celulară. Reducerea oxidărilor celulare va declanșa o hiperactivitate a axului hipofizo-suprarenal, cu antrenarea unei secreții crescute de corticoizi. Acest element va provoca: a) activarea glucogenogenezei și glicogenolizei hepatice, care împreună cu ridicarea pragului renal pentru glucoză și cu reducerea utilizării tisulare a glucozei, determină o hiperglicemie foarte marcată; b) creșterea catabolismului proteic cu formare excesivă de aminoacizi, care vor suferi un proces de dezaminare oxidativă la nivelul celulei hepatice, cu producerea de cetoacizi, acizi grași și corpi cetonici; c) mobilizarea grăsimilor de depozit și creșterea catabolismului lor cu formarea de acid beta-hidroxibutiric.

— *Coma uremică* se realizează prin: reducerea consumului de oxigen și de glucoză; acumularea în organism a produselor de catabolism azotat; acidoză, modificări de permeabilitate hemato-encefalică, cu pătrunderea în sistemul nervos central a unor agenți toxici; tulburări de permeabilitate neuronală (pătrunderea sodiului în celule și exodul potasiului), ca urmare a afectării aparatului enzimatic care asigură funcționarea normală.

— *Coma barbiturică* este determinată de o deprimare accentuată a debitului sanguin cerebral și a consumului de oxigen și de sensibilitatea maximă a formației reticulate mezo-diencefalice și a cortexului față de preparatele barbiturice. Barbituricele exercită un efect predominant inhibitor asupra fosforilării și în măsură mai redusă asupra respirației celulare. Decuplarea dintre oxidare și fosforilare realizată de aceste substanțe face ca energia derivată din degradarea glucozei să nu poată fi transferată decît parțial produșilor fosforici macroergici, formarea ultimilor fiind neconcordantă cu intensitatea proceselor oxidative.

În *coma etilică* consumul de oxigen este puțin scăzut față de normal, însă oxidarea cerebrală a alcoolului se face cu prețul angajării în reacție a unei cantități importante de difosfopiridinnucleotid, lipsind astfel țesutul cerebral de unul din cofactorii importanți ai procesului de transfer al energiei. În esență alcoolul, ca și barbituricele, are un efect deprimant mai puternic asupra proceselor de fosforilare decît asupra consumului de oxigen.

Coma din *intoxicația acută cu oxid de carbon* apare inițial drept consecința unei anoxii anemice, iar secundar se dezvoltă o vasoparalizie cerebrală cu stază și accentuarea lipsei oxigenului din celulele nervoase. Hemoglobina prezintă o afinitate de 210 ori mai accentuată pentru oxidul de carbon, decît pentru oxigen. Gradul hipoxiei cerebrale este determinat de cantitatea de carboxihemoglobină formată, și de faptul că aceasta îngreunează eliberarea oxigenului către celulele nervoase.

9.3. TRATAMENTUL GENERAL DE URGENȚĂ AL UNUI BOLNAV COMATOS

Un bolnav comatos trebuie să beneficieze de un tratament general de urgență care este comun tuturor formelor clinice sau etiopatogenice de comă. Indiferent de cauză, într-o stare comatoasă, asistăm la compromiterea unor funcții importante ale organismului, care prin prezența lor pun în pericol viața bolnavului. Împotriva acestor tulburări este necesar să se intervină de urgență, chiar dacă factorul etiologic nu este depistat din primul moment. Nu sînt rare cazurile în care starea bolnavului se poate ameliora prin tratamentul corect și de urgență al tulburărilor funcțiilor de bază ale organismului. Multe din aspectele fundamentale ale terapiei generale a comelor vor fi detaliate în capitolul 12.

9.3.1. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC ȘI HIDROELECTROLITIC

Este cunoscut faptul că în toate tipurile de comă se instalează o deshidratare globală și un dezechilibru acidobazic. Atît rehidratarea, cît și echilibrarea electrolitică și acidobazică se va face ținînd seama de datele pe care le obținem periodic din determinările cantitative sanguine și lichidiene pe care sîntem obligați să le facem.

În general, serul fiziologic este adecvat pentru tratamentul inițial. Este deosebit de util să știm că necesitățile zilnice de apă pentru menținerea echilibrului lichidian la adult variază între 1 400 și 1 800 ml pe m^2 de suprafață corporală (în medie 2 600—3 000 ml pe zi). Acoperirea electrolitică a necesităților zilnice de bază se poate asigura cu 500 ml soluție salină 0,9% și 20 mEq clorură de potasiu. Acestor necesități de bază va trebui să li se adauge și pierderile care se produc prin transpirații, vărsături etc. În cazurile în care avem tulburări mai profunde, reechilibrările hidroelectrolitice vor fi ajustate în conformitate cu necesitățile. Astfel, în cazul alcalozelor se va întregi cu clorură de amoniu, iar în cazul acidozelor metabolice se va adăuga bicarbonat sau lactat de sodiu. În acest scop se poate folosi soluția Ringer-lactat (o parte lactat de sodiu 1/6 M și două părți soluție Ringer). Clorura de amoniu care se folosește în cazurile de alcaloză metabolică profundă se poate utiliza sub formă de soluție 0,9% în ser fiziologic. Se vor avea în vedere hipopotasemiile care trebuie refăcute prin adaus de clorură de potasiu. La pacienții la care concentrațiile potasiului seric au scăzut sub 2,4 mEq/l este necesar să se administreze 2—5 mEq/kilocorp. S-a putut stabili că tipul de lichid utilizat inițial are o importanță mai mică decît cantitatea. Reperfuzarea țesuturilor în cazul deshidratărilor mari este esențială, chiar dacă tipul de lichid perfuzat nu este cel mai adecvat. Cantitatea de lichid necesară este o problemă complexă care nu poate fi în toate cazurile rezolvată. Cea mai bună cale de administrare este cea orală, printr-o sondă nazogastrică. De cele mai multe ori se folosește atît calea orală cît și cea venoasă.

Aportul caloric va trebui să fie suficient pentru a contracara deperdiția energetică, care este foarte mare la cei mai mulți comatoși (agitație psihomotorie, hipertermie).

În tot timpul tratamentului unui comatos se va urmări diureza, deoarece și încărcarea hidrică sau ionică este deosebit de periculoasă.

Cu privire la acidoza metabolică, frecvent întîlnită, trebuie subliniat faptul că aceasta va fi combătută cu deosebită atenție, mai ales la cazurile cu cetoacidoză, acidoză renală etc. În ultima perioadă s-a folosit THAM în locul bicarbonatului și lactatului de sodiu. Deși acest tampon organic combate acidoza, el nu poate compensa tulburările metabolice fundamentale, iar în plus deprimă respirația.

9.3.2. TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI RESPIRATORII

În foarte multe come, fie din primele faze, fie mai ales după cîteva zile de la debut, apar fenomene de insuficiență respiratorie de cauze multiple. Cea mai frecventă cauză este, în cazul comelor, inhibiția centrilor respiratori și/sau acumularea secrețiilor în porțiunea inferioară a faringelui. Aspectele majore ale tulburărilor respiratorii au fost expuse în capitolul 6.

9.3.3. TRATAMENTUL STĂRILOR INFECȚIOASE ȘI AL HIPERTERMIEI CENTRALE

Tratamentul antibiotic, corespunzător antibiogramei, sau cu preparate cu spectru larg de acțiune, se va face cu toată energia. Nu preconizăm tratament antibiotic preventiv. Hipertermiile, chiar și în cazul infecțiilor (pulmonare sau renale) vor fi tratate simptomatic cu antipiretice, împachetări reci etc. În cazul hipertermiei de origine centrală se administrează clordelazin sau tinctură de opiu.

9.3.4. MĂSURI IGIENICE GENERALE

De o deosebită importanță, măsurile igienice generale vor fi aplicate cu perseverență la toate cazurile de comă. Aceste măsuri sînt menite să prevină complicațiile (pulmonare, urinare, escare etc.) și să permită o revenire cît mai rapidă a bolnavilor (facilitarea unei bune circulații sau respirații). Măsurile care se iau pot fi găsite detailat în capitolul 8 (tratamentul bolnavilor paraplegici) și în capitolul 12 (tratamentul bolilor vasculare cerebrale).

10. TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII INTRACRANIENE

10.1. DEFINIȚIE

Prin hipertensiune intracraniană (HIC) se înțelege o creștere patologică a presiunii intracraniene, ca rezultat al dezechilibrului dintre conținătorul aproape inextensibil și conținutul intracranian, care tinde să-și mărească volumul (Arseni și Constantinescu, 1972). Acest sindrom cerebral poate fi produs în primul rînd de procese expansive intracraniene, iar în al doilea rînd, fie de procese cerebrale vasculare sau infecțioase, fie de afecțiuni generale care produc edem cerebral (hipertensiune arterială, eclampsie, boala Addison, infecții, intoxicații etc.).

10.2. FIZIOPATOLOGIA HIPERTENSIUNII INTRACRANIENE

HIC este produsă prin trei factori patogeni, care pot fi singulari sau, de cele mai multe ori, împreună: procesul expansiv intracranian, distensia ventriculară și edemul cerebral.

1) *Procesul expansiv*, prin volumul său, are o dublă acțiune intracraniană: a) deplasarea substanței cerebrale; b) reducerea capacității cutiei craniene. În raport de procesul expansiv și de localizarea acestuia, HIC se poate dezvolta rapid (tumori cu evoluție rapidă, hematoame, chisturi etc.,

mai ales cu localizare profundă), sau tardiv (tumori cu evoluție lentă și localizare superficială). După Zűlch (1963, citat de Arseni și Constantinescu, 1972), într-o primă fază creșterea în volum a procesului expansiv nu se însoțește de tulburări deosebite întrucît există spații de rezervă (subarahnoidiene, ventriculare) suficiente pentru a compensa această creștere. În fazele ulterioare, odată cu creșterea procesului expansiv, spațiile de rezervă intracraniene sînt depășite și astfel apar hernii în locuri de minimă rezistență (gaura mare occipitală, marginea inferioară a coasei creierului etc.). Deplasările structurilor cerebrale și herniile au consecințe fiziopatologice importante producînd tulburări de circulație lichidiană, venoasă sau arterială, cu apariția consecutivă a HIC.

2) *Distensia ventriculară* (hidrocefalia), prin creșterea secreției, scăderea resorbției sau blocarea căilor de scurgere a lichidului cefalorahidian, contribuie în mod evident la dezvoltarea HIC. Dacă primii doi factori sînt de mai mică importanță, blocarea scurgerii lichidiene este determinantă. În timp ce insuficiența de resorbție a lichidului este aproape întotdeauna secundară leziunilor arahnoidiene (meningite, hemoragii subarahnoidiene etc.), blocarea circulației lichidiene se poate realiza prin procese care împiedică circulația între ventriculi sau din ventriculi în spațiile subarahnoidiene.

3) *Edemul cerebral* reprezintă modul nespecific și cel mai obișnuit de reactivitate al țesutului cerebral, la acțiunea diferiților factori patogeni. În esență se produce o acumulare lichidiană anormală intra- și extracelulară, însoțită de creșterea în volum a țesutului cerebral (Philippon și Poirier, 1968). Edemul cerebral însoțește majoritatea afecțiunilor cerebrale și o mare varietate de condiții medicale generale (Lazorthes și Campan, 1963). Edemul cerebral devine astfel una din cele mai importante probleme ale medicinei, în general, și ale neurologiei și neurochirurgiei, în special.

Studii de microscopie electronică au stabilit că edemul cerebral din substanța cenușie are o componentă mai ales intracelulară, în timp ce în substanța albă are mai ales o componentă extracelulară (Herzog și colab., 1965; Lee și Bakay, 1967). Din punct de vedere biochimic edemul cerebral nu reprezintă numai o creștere a conținutului în apă al țesutului cerebral, ci și o distribuție anormală a ionilor, în special a raportului dintre sodiu și potasiu intra- și extracelular. Prin simplificare se poate spune că edemul cerebral este o absorbție și încorporare marcată a apei și a sodiului în celulele cerebrale (Hoff și Jellinger, 1967).

Orice încercare de definire a edemului cerebral va ține seama de natura și funcția barierei hematoencefalice. Astăzi bariera hematoencefalică este considerată ca un sistem de membrane celulare cu proprietăți și mecanisme active și pasive specifice transportului, absorbției și încorporării unor substanțe (Cervos-Navarro, 1964; Broman și Steinwall, 1967; Lee, 1971). În acord cu rezultatele obținute pînă în prezent, unul dintre cele mai importante moduri de producere a edemului cerebral constă în alterarea fenomenului de transport activ la nivelul membranelor celulare, ca o consecință a tulburărilor în metabolismul energetic celular (Ruelen și colab., 1964; Katzman, 1967).

Edemul cerebral poate îmbrăca trei forme etiopatogenice (Matcescu, 1976):

a) Edemul cerebral *vasogenic* a fost produs experimental prin insulte mecanice, termice și chimice și este întîlnit în clinică în traumatisme craniene, accidente vasculare cerebrale, inflamații și tumori cerebrale. Bariera hematoencefalică este alterată.

b) Edemul cerebral *citotoxic* a fost creat experimental prin intoxicația cu blocanți metabolici și este găsit în clinică în comele hepatice și uremice, în intoxicația cu oxid de carbon și în hipercapnie. Bariera hematoencefalică este intactă, iar lichidul de edem este un ultrafiltrat plasmatic, lipsit de proteine, acumulat intracelular, atît în substanța albă cît și în cea cenușie.

c) Edemul cerebral *osmolar* este întîlnit în clinică în intoxicația cu apă (hemodialize repetate). Bariera hematoencefalică este intactă, lichidul de edem este apos și se acumulează în substanța albă și cenușie intracelular.

După opinia lui Hoff și Jellinger (1963) edemul cerebral este de două tipuri : a) edem cerebral hemodinamic (procese expansive intracraniene, traumatisme craniocerebrale, boli vasculare cerebrale) ; b) edem cerebral prin alterarea funcției barierei hematoencefalice (boli infecțioase, intoxicații, boli alergice).

Patogenia edemului cerebral recunoaște cinci factori : vascular, mecanic, biochimic, endocrinoumoral și nervos. Factorii amintiți se interferează în cercuri vicioase și astfel întrețin și intensifică edemul cerebral. Astfel, staza venoasă produce o acumulare locală de bioxid de carbon, care prin acidoza pe care o realizează și vasodilatația arteriocapilară, facilitează procesul de filtrare și transsudare a plasmei în spațiul interstițial. În prezența unui proces expansiv intracranian, factorul mecanic constituie elementul primordial al unui lanț patogenic. În afara acidozei, deja amintite, factorul biochimic întregit și de alți metaboliți care se acumulează, cum ar fi eliberarea de acetilcolină și serotonină, vor accentua vasodilatația cerebrală. Pe de altă parte, hipoxia cerebrală crește permeabilitatea endoteliului capilar pentru electroliți, proteine și hematii. Sodiul și clorul pătrund, în timp ce potasiul, magneziul și anionul fosfat și sulfat părăsesc celulele. Lipsa substratului energetic duce la alterarea pompei de sodiu. Factorii nervos și endocrin intervin prin dereglarea dublei axe hipotalamo-hipofizo-suprarenale (nucleii optici — retrohipofiză și anterohipofiză — suprarenale), cu efecte evidente de accentuare a edemului cerebral (Arseni și Constantinescu, 1972 ;Arseni și Mateescu, 1975 ; Mateescu, 1976). Toate aceste fapte atrag atenția în mod foarte serios asupra posibilităților minime de a sparge într-un loc, unul din cercurile vicioase formate.

În afara edemului cerebral traumatic, peritumoral, din infarcte sau hemoragii cerebrale se descriu HIC produse în special prin edem cerebral (pseudotumori) în : encefalite, hipertensiune arterială, boli respiratorii cu hipercapnie, boala Addison, eclampsie, intoxicații și come de diferite naturi (plumb, vitamina A etc.).

10.3. TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII INTRACRANIENE

Tratamentul HIC se compune din două aspecte fundamentale : a) tratamentul etiologic și b) tratamentul simptomatic. Tratamentul etiologic vizează rezolvarea pe cale medicamentoasă sau chirurgicală, fie a cauzelor intracerebrale (tumori, infecții etc.), fie a cauzelor extracerebrale (hipertensiune arterială, eclampsie, intoxicații, come extracerebrale etc.). Tratamentul simptomatic se va referi în primul rînd la combaterea edemului cerebral și a fenomenelor subiective și obiective care însoțesc HIC. În esență, tratamentul HIC este constituit dintr-un complex de măsuri menit să rezolve, pe cît este posibil, probleme de etiologie, patogenie și simptomatologie apărute în cadrul acestui sindrom. Tratamentul aplicat va avea în vedere și prevenirea gravelor complicații care pot să apară (hernii cerebrale, atrofii optice poststază etc.).

10.3.1. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL HIC

1) *Tratamentul medicamentos etiologic* vizează multitudinea factorilor cerebrali sau extracerebrali care pot declanșa HIC. Aspectele pseudotumorale ale unor encefalite sau boli vasculare cerebrale vor beneficia în primul rînd de un tratament specific afecțiunilor amintite. De asemenea se vor avea în vedere cazurile cu HIC produse de cauze generale.

Pentru diminuarea secreției lichidului cefalorahidian se poate administra ederen (acetazolamida), în doze obișnuite, sau se face radioterapie. După opinia lui Arseni și Constantinescu (1972) radioterapia plexurilor coroide duce la o diminuare evidentă a secreției lichidului cefalorahidian, cu efecte evidente asupra volumului unuia din componenții intracranieni. După aceiași autori, acțiunea inhibitorie a cofeinei sau a soluțiilor reci injectate rapid intravenos este neconcludentă.

2) *Tratamentul medicamentos al edemului cerebral* constituie elementul cel mai important în arsenalul terapeutic de combatere a HIC. Acest fapt este cu atît mai evident cu cît edemul cerebral reprezintă factorul patogenic principal în dezvoltarea HIC.

Pentru momentul actual al cunoștințelor noastre privitoare la dinamica edemului cerebral, este absolut necesar să stabilim mecanismele acestei tulburări complexe. În primul rînd va trebui să încercăm normalizarea unor verigi metabolice care sînt implicate în apariția edemului cerebral prin măsuri de corecție directă a acestora. Referitor la această problemă avem în vedere tratamentul cauzelor generale care pot genera edem cerebral. Pe bună dreptate, Arseni și Oprescu (1972) au în vedere în tratamentul edemului cerebral posttraumatic și corectarea mecanismelor agravante (tulburări respiratorii, circulatorii, de termoreglare). Ni se pare firesc ca aceste măsuri să fie aplicate la toate tipurile de edem cerebral.

Tratamentul general al edemului cerebral trebuie să cuprindă un ansamblu de măsuri complex și elastic în scopul adaptării lui la condițiile complexe de metabolism și formare a acestuia la un moment dat. Tratamentul general trebuie să aibă în vedere în primul rînd aplicarea unor măsuri urgente pentru: a) reducerea cefaleei prin administrarea antialgicelor obișnuite și a sedativelor (fenotiazinice); b) diminuarea fenomenelor vegetative (vărsături, tulburări de respirație și circulație) prin administrarea de antiemetice și reglatoare ale funcțiilor vegetative (emetiral, torecan, clordelazin etc.); c) combaterea obstrucției respiratorii mai ales la bolnavii comatoși prin poziții adecvate și/sau intubații; d) stabilizarea și reglarea sistemului circulator prin tratamentul corect al stărilor de șoc, de insuficiență cardiacă sau circulatorie etc.; e) reducerea metabolismului bazal prin administrarea a 1—2 ml de cocktail litic din 4 în 4 ore, timp de 12—24 ore; f) combaterea cu eficacitate maximă a convulsiilor, care pot apare ca urmare a edemului cerebral ; g) stabilizarea balanței metabolice prin reglarea metabolismului mineral, azotic și al apei, folosind administrări în conformitate cu necesitățile de lichide, electroliți, proteine etc. ; h) corectarea unor fenomene de deshidratare care pot apare ca urmare a tratamentului antiedematos ; i) creșterea impermeabilității și scăderea dilatației vaselor cerebrale.

Combaterea edemului cerebral se face prin folosirea unor metode terapeutice care încearcă să elimine surplusul de apă din țesutul cerebral. Rezultatele slabe obținute cu metodele cunoscute se datoresc faptului că edemul cerebral este mai mult o tulburare dinamică a distribuției apei și electroliților, decît un surplus de apă constituit. Totuși măsurile de deshidratare care se iau sînt de foarte multe ori vitale în primele 2—3 zile ale unui edem cerebral. Continuarea unui tratament deshidratant peste limita de timp amintită este periculoasă, fără un control al metabolismului apei și electroliților. Acest tratament va trebui completat și cu alte măsuri, fie de la început, fie după întreruperea deshidratării propriu-zise (tratament hormonal, diminuarea volumului sanguin cerebral sau scăderea debitului sanguin cerebral etc.). Se va avea în vedere, de asemenea, limitarea lichidelor și a clorurii de sodiu, cît și a excesului de potasiu sau de digitalice, ultimele blocînd pompa de sodiu.

Osmoterapia folosește soluțiile hipertonice. Cele mai multe din soluțiile hipertone au efecte slabe asupra edemului cerebral, dar cu efecte secundare importante și produc creșterea secundară a presiunii intracraniene. Stuck și Umbach (1964) au demonstrat prin microscopie electronică că deshidratarea creierului după administrarea osmoterapiei este de mică intensitate și se mărginește la cortexul cerebral. Hipervolemia pe care o produce agravează simptomatologia insuficienței cardiace decompensate, a insuficienței renale sau a acidozei metabolice. Fenomenul de rebound osmotic (creșterea secundară, uneori peste valorile inițiale, a presiunii intracraniene) este cu atît mai mare cu cît substanța din soluția hipertonică difuzează mai ușor și mai repede prin bariera hemato-encefalică. După opinia lui Mateescu (1976), osmoterapia are indicație majoră în edemul cerebral citotoxic. Soluția hipertonică de clorură de sodiu (sol. 30%), de sulfat de magneziu (sol. 15—25%) și de glucoză (30—33%) nu se mai folosesc.

Soluțiile hipertone care se utilizează în momentul de față pentru combaterea edemului cerebral sînt :

a) *Manitolul* în soluție 20—25% realizează o deshidratare eficientă, fără efect de tip „rebound". Fiind netoxic și avînd o eliminare renală rapidă nu are practic contraindicații (Wise și Chater, 1962 ; Wise, 1963). Se administrează în doze de 1,5—2 g kg/corp în 24 ore. Întrucît eficiența maximă a fost remarcată la sfîrșitul fiecărei perfuzii și nu durează mai mult de 6 ore, se recomandă să se folosească de 2—4 ori pe zi la intervale egale (Shenkin și colab., 1962 ; Wise și colab., 1964). Nu se va administra mai mult de 72 de ore deoarece pot apare fenomene de deshidratare generală, variații de tensiune arterială și o suprasolicitare renală prin diureză masivă (Arseni și Oprescu, 1972).

b) *Ureea* chimic pură 30%, în glucoză 10% se administrează în doze de 1—1,5 g pe kg/corp în 24 ore. Efectul deshidratant apare la 1—2 ore de la administrare și durează 6—8 ore (Gilboe și colab., 1960 ; Krayenbuhl și Buhlmann, 1963). Fenomenul de „rebound" este prezent după administrarea ureei (Langfitt, 1961). Clasen și colab. (1965) și Pappius și Dayes (1965) au demonstrat că deshidratarea produsă de uree se realizează mai mult pe seama țesutului cerebral sănătos decît pe seama celui edematos. În plus, fenomenele secundare care pot apare (colaps circulator etc.) au determinat pe David și Deligne (1963) să folosească o soluție mixtă de uree 30% și manitol 10%. Ureea este, pe de altă parte, contraindicată la cazurile cu insuficiență renală. Ureea se administrează cu mare prudență la cazurile cu edem cerebral traumatic (Arseni și colab., 1972) și a fost mult limitată la alte tipuri de edem, în special din cursul accidentelor vasculare cerebrale.

c) *Glicerolul* în soluție 10% în doze de 1—2 g pe kg/corp în 24 ore, într-un ritm de 0,3 g pe minut prin filtru milipor, acționează în 3—5 ore și are avantajul că, în afara efectului deshidratant, poate constitui substrat energetic pentru metabolismul cerebral. Fenomenele de „rebound'' sînt minime, nu este toxic și produce și o creștere a debitului sanguin cerebral (Meyer și colab., 1971, 1972). Tourtellotte și colab. (1972) au stabilit că administrarea prelungită a glicerolului nu produce modificări marcate ale lichidelor și electroliților din organism.

Diureticele sînt folosite în tratamentul edemului cerebral întrucît asigură o eliminare de sodiu și apă. Dintre toate grupele de diuretice se folosesc cu mai mult succes derivatele tiazidice (nefrix, ufrix), derivații de acid antranilic (furosemid) și acidul etacrinic (edecrin). Diureticele inhibitoare ale anhidrazei carbonice (ederen) se folosesc mai rar, întrucît efectele lor asupra edemului cerebral sînt mult mai reduse de cum s-a crezut.

a) Derivatele tiazidice (nefrix, ufrix) au efecte mai bune asupra eliminării sodiului extracelular din țesutul cerebral, motiv pentru care sînt folosite cu predilecție în encefalopatiile hipertensive (Lazorthes și Campan, 1963). Cohadon și Leman (1967) le recomandă și în tratamentul edemului cerebral. Nefrixul se administrează în doze de 75—100 mg/zi, iar ufrixul în doze de 15—20 mg, ambele în 3—4 prize pe 24 ore.

b) Furosemidul s-a dovedit a fi cel mai eficace diuretic în tratamentul edemului cerebral (Cohadon și Leman, 1967). Folosit la început în doze de 40—80 mg/zi, în ultima vreme a fost utilizat în doze de pînă la 500 mg, cu efecte favorabile și rapide asupra edemului cerebral (Thilmann și Zeumer, 1974). Edecrinul, cu efecte similare furosemidului, se poate folosi în doze de 25—100 mg/24 ore (Mateescu, 1976).

c) Ederenul, prin acțiunea sa de inhibare a anhidrazei carbonice este folosit cu succes în cazul hidrocefaliilor prin hipersecreție lichidiană. Se administrează în doze de 20—30 mg pe kg/corp și pe 24 ore.

Glucocorticoizii și ACTH-ul au fost folosiți în tratamentul edemului cerebral în conformitate cu efectele lor de redistribuție a ionilor și a apei la nivelul țesutului cerebral (Bernard-Weil și colab., 1961). Aceste efecte sînt susținute de unele rezultate încurajatoare obținute pe modele experimentale de edem cerebral (Taylor și colab., 1965). Kreindler și colab. (1963) și Façon și Schwartz (1964) au publicat rezultate favorabile ale aplicării corticoterapiei în clinică. Glucocorticoizii se pot folosi pentru reducerea edemului cerebral fie la cazurile cînd aceasta nu este o urgență, fie ca tratament complementar, în asociație cu alte preparate antiedematoase (Shenkin și Bouzarth, 1970; Baethmann și colab., 1974). Dintre glucocorticoizi, dexamethasonul pare să fie cel mai eficace în tratamentul edemului cerebral (Bass și Lundborg, 1973; Neuenfeldt și colab., 1974). Întrucît ACTH-ul poate produce fenomene alergice se poate folosi produsul său sintetic, cunoscut sub numele de Synacten. Spironolactona (aldactona) este un steroid sintetic cu efecte diuretice. Se poate administra în edem cerebral în doze de 100—400 mg în 24 de ore (Cohadon și Leman, 1967 ; Schmiedek și colab., 1974). Problema eficacității corticoterapiei și altor metode în edemul cerebral va fi pe larg dezbătută în capitolul consacrat bolilor vasculare cerebrale. Atragem însă de pe acum atenția că administrarea prelungită de corticosteroizi poate produce fenomene de pseudotumoare cerebrală (Walker și Adamkiewicz, 1964).

Reducerea HIC a mai putut fi obținută, fie printr-o hiperventilație pasivă, fie prin hipotermie (pînă la 30°C) și administrare concomitentă de barbiturice pe cale venoasă (Zervas și Hedley-White, 1972 ; Shapiro și colab., 1974).

Tratamentul chirurgical al edemului cerebral, de orice natură ar fi, nu-și găsește nici o justificare (Arseni și colab., 1972).

10.3.2. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HIC

În cazul tumorilor cerebrale inoperabile sau al HIC în care factorul lichidian constituie un element patogenic primordial se preconizează operații de derivație (drenaj) al lichidului cefalorahidian. Dacă spațiile subarahnoidiene sînt permeabile și procesul de filtrare-resorbție funcționează, se fac operații de derivație internă (deschiderea lamei supraoptice, deschiderea lamei terminale a ventriculului III, ventriculo-cisternostomia posterioară etc.). Derivațiile externe rezolvă multe din cazurile de HIC în care sînt tulburări de resorbție subarahnoidiană (derivații ventriculo-cardiace cu valve). S-au mai preconizat rezecția plexurilor coroide și rezecția conurilor de presiune în cazul herniilor cerebrale (Arseni și Constantinescu, 1972).

11. TRATAMENTUL BOLILOR SISTEMULUI EXTRAPIRAMIDAL

Progresele realizate în ultimii 15 ani în domeniul neurofiziologiei și neurochimiei au permis pe de o parte conturarea mai precisă a sistemului extrapiramidal, iar pe de altă parte obținerea unor preparate cu bună eficacitate în tratamentul bolilor acestui sistem.

11.1. NEUROFIZIOLOGIA ȘI NEUROCHIMIA SISTEMULUI EXTRAPIRAMIDAL

11.1.1. CONEXIUNILE SISTEMULUI EXTRAPIRAMIDAL

Studiile de neurofiziologie și neurochimie au putut stabili existența unor conexiuni certe între striat (nucleul caudat și putamen) și alți nuclei din interiorul sau din afara sistemului extrapiramidal. Momentul de referință în neurochimia sistemului extrapiramidal l-a constituit descoperirea faptului că dopamina (DA), considerată ca precursor în sinteza noradrenalinei (NA), îndeplinește și funcții de transmisie sinaptică (Carlsson, 1959).

1) *Conexiunile aferente* ale striatului își au originea din cel puțin trei importante surse : cortexul cerebral, talamus și substanța neagră (SN).

Aproape toate ariile corticale participă la formarea proiecțiilor cortico-striate (Kemp și Powell, 1970). Conexiunile cortico-putaminale sînt originare mai ales din ariile pre- și postcentrale (Petras, 1972).

Conexiunile talamo-striate pornesc de la nucleii talamici intralaminari (central lateral, parafascicular și centromedian). Dacă nucleii central lateral și parafascicular se proiectează pe nucleul caudat (NC), nucleul centromedian realizează legături, mai ales cu putamenul (Mehler, 1971). La rîndul lor, nucleii talamici intralaminari primesc aferențe de la formația reticulată mezencefalică și de la nucleul emboliform al cerebelului (Hassler, 1974). McLennan (1971) consideră că între nucleul centromedian și striat există o cale inhibitorie al cărei mediator este DA. Același autor crede că există, de asemenea, o cale colinergică talamo-striată, cu punct de plecare nucleul ventral anterior.

Al treilea important sistem aferent al striatului este reprezentat de calea nigrostriată și provine din porțiunea compactă a SN (Moore și colab., 1971). În plus, de la porțiunea reticulată a SN pornește și o cale nigro-talamică la nucleul ventral anterior și ventral lateral (Carpenter și Peter, 1972). Aproximativ 80% din DA cerebrală se găsește, în ordine descrescîndă, în nucleul caudat, putamen, substanța neagră, globul palid (GP) și complexul amigdalian. Dacă în substanța neagră, DA se află localizată în corpul celulelor nervoase, în striat, se găsește la nivelul terminațiilor axonale ce provine de la neuronii din SN. Distribuția regională a DA și NA în creier este diferită de la o regiune la alta, ca de exemplu în NC unde concentrația DA este de 50—100 de ori mai mare ca a NA (Carlsson, 1959; Hornykiewicz, 1973). Natura dopaminergică a conexiunilor nigro-striate a fost demonstrată atît prin producerea unor leziuni ale SN, care au indus scăderea DA în striat (Anden și colab., 1964; Poirier și Sourkes, 1965), cît și stimularea electrică a SN, care a produs, din contră, creșterea cantității de DA din striat (Portig și Vogt, 1969). Calea nigro-striată dopaminergică are efecte inhibitorii asupra neuronilor din striat (Connor, 1970).

2) *Conexiunile eferente* ale striatului sînt reprezentate de căile strio-palidale și strio-nigrice. Calea strio-nigrică se proiectează, în cea mai mare parte, pe neuronii din porțiunea reticulată a SN (Smith și colab., 1973). Studii recente au demonstrat, pe de altă parte, existența unor conexiuni semnificative între porțiunea compactă și porțiunea reticulată a SN (Schwyn și Fox, 1974).

Cu privire la natura chimică a neurotransmiterii strio-palidale și strio-nigrice, părerile autorilor sînt împărțite. Fahn și Coté (1968) au demonstrat că cea mai mare concentrație de acetilcolină (ACH) din creier se găsește în striat, unde dealtfel au fost puși în evidență și receptori colinergici muscarinici (Yamamura și colab., 1974). Cu toate că Olivier și colab. (1970) au stabilit că eferențele strio-palidale și strio-nigrice sînt de natură colinergică, studiile ulterioare au arătat că nici o cale eferentă de la striat nu este colinergică (McGeer și colab., 1969; Lynch și colab., 1972). S-a demonstrat însă că legăturile interneuronale din striat sînt colinergice (Butcher și Butcher, 1974).

Pe de altă parte, s-a putut evidenția că SN și GP au cea mai mare concentrație de acid gamaaminobutiric (GABA) din creier (Fahn și Coté, 1968; Okada și colab., 1971). Stimularea NC a produs inhibiția neuronilor din GP și SN (Yoshida și Precht, 1971; Yoshida și colab., 1972). În plus, leziuni ale striatului au indus scăderea GABA în porțiunea reticulată a SN (Kanazawa și colab., 1973). Aceste experiențe atestă ideea conform căreia eferențele strio-palidale și strio-nigrice sînt de natură GABA (Grofova și Rinvik, 1970; Feltz, 1971). După Kim și colab. (1971), conexiunile putamino-nigrice de natură GABA inhibă căile eferente descendente ale SN, în timp ce conexiunile caudo-nigrice inhibă căile eferente ascendente ale SN (Wagner și colab., 1972).

3) *Conexiunile aferente* ale globului palid sînt realizate de fibrele strio-palidale și de colateralele primite de la calea nigro-striată (Carpenter și Peter, 1972). Conexiunile cortico-palidale nu au fost demonstrate (Petras, 1972). Căile strio-palidale se proiectează pe neuronii din porțiunea internă a GP (Nauta și Mehler, 1966).

4) *Conexiunile eferente* ale globului palid pornesc atît de la porțiunea sa externă, cît și de la porțiunea sa internă. Conexiunile porțiunii externe ale GP se fac cu nucleul subtalamic (corpul lui Luys), în timp ce acest nucleu se proiectează pe porțiunea internă a GP (Nauta și Mehler, 1966; Carpenter și Strominger, 1967). De la porțiunea internă a GP pornește calea palido-talamică și palido-mezencefalică (Kuo și Carpenter, 1973; Mehler și Nauta, 1974). De subliniat faptul că fibrele cerebelo-talamice se distribuie în cea mai mare parte la nucleul ventrolateral și ventral anterior (Mehler și Nauta, 1974). La nivelul nucleului ventrolateral s-au pus în evidență neuroni cu transmisie colinergică și neuroni cu transmisie noradrenergică (McLennan, 1971).

O analiză mai atentă a conexiunilor amintite ne permite să identificăm cîteva circuite, a căror întrerupere produc diferite sindroame extrapiramidale. Se desprind ca certe următoarele circuite: strio-nigro-striat, strio-palido-talamo-striat și palido-subtalamo-palidal. Aceste trei circuite dau ganglionilor bazali un caracter oarecum autonom dar avînd conexiuni aferente și eferente importante cu cortexul, cerebelul, formația reticulată a trunchiului cerebral etc. (Poirier, 1970). Întregul sistem extrapiramidal funcționează pe baza unor conexiuni de tip „feed-back“ care în ultimă instanță realizează circuite mai ample de tipul: cortico-strio-palido-talamo-cortical și cortico-ponto-cerebelo-dento-talamo-cortical, cu repercusiuni în final asupra cortexului motor și premotor.

11.1.2. INTERACȚIUNEA DINTRE DOPAMINĂ ȘI ACETILCOLINĂ

Funcționarea în bune condiții a sistemului extrapiramidal depinde, în ultimă instanță, de echilibrul și interacțiunea dintre sistemele dopaminergice și colinergice. După opinia lui Kebabian și colab. (1972) receptorii dopaminergici din striat ar fi reprezentați de adenozinmonofosfatul ciclic (cyclic-AMP).

1) *Reglarea dopaminergică a activității colinergice.* Bartholini și colab. (1973) au demonstrat că neuronii dopaminergici din SN exercită, prin intermediul căii nigro-striate, o acțiune inhibitoare asupra neuronilor colinergici din striat. Aceste efecte inhibitorii sînt tonice și nemijlocite (Agid și colab., 1975), întrucît neuronii dopaminergici din SN realizează sinapse directe cu interneuronii colinergici din striat (Hattori și colab., 1976). Părerea unor autori (Corrodi și colab., 1972), în conformitate cu care influențele antago-

niste dopaminergice și colinergice din striat se realizează asupra unor neuroni comuni, nu a fost confirmată ulterior (Guyenet și colab., 1975). Relația sistem dopaminergic — sistem colinergic a fost demonstrată și prin experiențe făcute, fie cu agoniști dopaminergici (L-DOPA, apomorfina, amfetamina, amantadina, piribedilul), fie cu antagoniști dopaminergici (clorpromazina, rezerpina, haloperidolul). Primul grup de substanțe a indus creșterea nivelului de ACH, iar cel de al doilea, a produs, din contră, scăderea ACH din striat (Trabucchi și colab., 1974, 1975; McGeer și colab., 1974; Consolo și colab., 1975). După părerea lui Trabucchi și colab. (1974) interrelația DA-ACH este proprie numai striatului. În ciuda demonstrării biochimice a inhibiției dopaminergice a activității colinergice, studii recente ale efectului leziunii căilor nigro-striate nu au reușit să reproducă efectele farmacologice ale blocării dopaminergice (Butcher și Butcher, 1974; Consolo și colab., 1975). Studiile în experiment acut au arătat totuși că concentrația din striat de ACH este scăzută în primele două ore după lezarea căii nigro-striate (Agid și colab., 1975). Determinări biochimice făcute la un interval de 1—14 zile după lezarea căii nigro-striate au evidențiat concentrații normale de ACH, ceea ce ar sugera posibilitatea unei adaptări secundare a sistemului colinergic la influențe nigro-striate reduse (Consolo și colab., 1975; Agid și colab., 1975). Această adaptare secundară poate fi explicată prin instalarea unei supersensibilități a neuronilor colinergici striați după denervarea dopaminergică (Fibiger și Grewaal, 1974).

2) *Reglarea colinergică a activității dopaminergice.* Studii biochimice au demonstrat că sinteza și eliberarea de DA în neuronii nigro-striați sînt crescute ca răspuns la administrarea neurolepticelor antipsihotice, care blochează transmisia sinaptică dopaminergică din striat (Cheramy și colab., 1970; Bunney și colab., 1973). Se pare că accelerarea activității nigro-striate de către neuroleptice se realizează prin mecanisme „feed-back" care intră în joc pentru a compensa blocarea receptorilor dopaminergici din striat. Substratul anatomic al acestui „feed-back" neuronal este constituit din proiecțiile nigro-striate și strio-nigrice. Un număr important de studii au sugerat că ACH joacă un rol major în acest mecanism neuronal de tip „feed-back". Astfel, preparatele anticolinergice reduc sinteza și eliberarea DA din sistemul nigro-striat (Anden și Bedard, 1971; Corrodi și colab., 1972), în timp ce substanțele colinergice exercită un efect contrar (Anden, 1974; Javoy și colab., 1975). Inițial s-a crezut că există un sistem excitator colinergic strio-nigric (Olivier și colab., 1970; Corrodi și colab., 1972). Ulterior însă, lucrări care au studiat efectul lezării căii strio-nigrice sau efectul aplicării directe de ACH în SN nu au confirmat existența unei căi colinergice strio-nigrice (Feltz, 1971). Așa după cum s-a arătat, este cunoscută însă calea strio-nigrică inhibitoare, mediată de GABA (Grofova și Rinvik, 1970; Feltz, 1971). Se pare că blocarea receptorilor dopaminergici din striat produce o creștere a activității interneuronilor colinergici de la acest nivel care la rîndul lor declanșează o dezinhibiție descendentă a neuronilor din SN prin intermediul căilor strio-nigrice sau strio-palido-nigrice, mediate de GABA (Bartholini și colab., 1973). Acest fapt este posibil dacă avem în vedere că neuronii din porțiunea reticulată a SN se proiectează pe neuronii dopaminergici din porțiunea compactă a aceluiași nucleu (Schwyn și Fox, 1974). Pe de altă parte s-a demonstrat existența unui mecanism colinergic inhibitor în interiorul SN cu efecte asupra activității dopaminergice nigro-striate (Javoy și

colab., 1974, 1975). Un fapt deosebit de important din punct de vedere clinic este acela, conform căruia, agoniștii dopaminergici au efecte mai puternice decît preparatele anticolinergice. Cea mai verosimilă explicație ar fi faptul că neuronii dopaminergici nigro-striați se proiectează și pe neuronii necolinergici din striat (Hattori și colab., 1976).

11.2. BOALA PARKINSON ȘI SINDROAMELE PARKINSONIENE

Boala Parkinson și sindroamele parkinsoniene sînt caracterizate clinic prin trei simptome cardinale extrapiramidale : akinezie, rigiditate și tremor postural. În afara bolii Parkinson sau *parkinsonism idiopatic*, se pot întîlni : a) *parkinsonism postencefalitic* (sechelă a encefalitei epidemice von Economo sau a unei infecții neurotrope inaparente) ; b) *parkinsonism aterosclerotic* (nu este acceptat de toți autorii, fiind produs de leziuni vasculare aterosclerotice cu predominanță la nivelul sistemului extrapiramidal) ; c) *parkinsonism posttraumatic* (după acele traumatisme cranio-encefalice care produc leziuni microscopice mai ales la nivelul substanței negre) ; d) *parkinsonism toxic* (intoxicații cu oxid de carbon, sulfură de carbon sau cu mangan) ; e) *parkinsonism medicamentos* (ca urmare a administrării îndelungate și în doze mari a preparatelor de rezerpină, a derivatelor de fenotiazină sau a butirofenonelor) ; f) *parkinsonism tumoral* (rareori, prin interesarea ganglionilor de la bază de către un proces tumoral).

11.2.1. NEUROCHIMIA PARKINSONISMULUI

În boala Parkinson s-au pus în evidență următoarele modificări legate de DA :

a) Scăderea concentrației de DA din striat ca urmare a degenerării neuronilor dopaminergici din porțiunea compactă a SN (Ehringer și Hornykiewicz, 1960), mai evident de partea opusă unui hemiparkinsonism (Barolin și colab., 1964) și direct proporțională cu gradul de lezare al SN (Bernheimer și colab., 1965).

b) Scăderea concentrației acidului homovanilic (produs terminal al metabolismului DA) în striat și SN (Bernheimer și colab., 1963), cît și a tirozin-hidroxilazei și a dopa-decarboxilazei în striat (Lloyd și Hornykiewicz, 1970 ; McGeer și colab., 1971).

c) Scăderea concentrației acidului homovanilic în lichidul cefalorahidian (Barbeau, 1972) și a excreției de dopamină în urină (Barbeau și colab., 1961).

d) Creșterea metabolismului DA mai mult spre acidul homovanilic, decît spre NA (Goodall și Alton, 1969).

e) Evidențierea unui defect mai generalizat în sinteza și stocarea DA (Barbeau, 1972 ; Cuche și colab., 1972). În acest sens se poate aminti că plăcuțele sanguine ale parkinsonienilor prezintă un deficit în absorbția și încorporarea DA (Barbeau și colab., 1975).

S-a stabilit că rezerpina induce scăderea DA din veziculele neuronilor din SN, în timp ce fenotiazinele și butirofenonele produc o blocare a receptorilor dopaminergici din striat (Hornykiewicz, 1971 ; Marsden, 1975). În intoxicația cronică cu mangan leziunile responsabile de parkinsonism au fost remarcate la nivelul neuronilor dopaminergici din SN (Neff și colab., 1969).

În contrast cu cele relatate referitor la DA, acetilcolina a fost găsită în cantități normale în ganglionii bazali ai bolnavilor cu boala Parkinson (Rinne și colab., 1973). Pe de altă parte, s-a demonstrat că preparatele colinergice exacerbează (Duvoisin, 1967), iar cele anticolinergice diminuă simptomatologia parkinsoniană (Ahmed și Marshall, 1962).

Un fapt deosebit de important a fost demonstrat de McGeer și colab. (1977) și anume că sinteza DA în striat scade odată cu vîrsta, putînd să explice apariția unor dificultăți în executarea unor mișcări la persoanele în vîrstă.

Datele biochimice obținute au determinat pe Hornykiewicz (1973) să definească parkinsonismul ca un sindrom de striat prin deficit dopaminic, iar pe Barbeau (1962) să-l considere ca un dezechilibru în balanța DA-ACH de la nivelul striatului. Un fapt este de acum confirmat și anume că parkinsonismul este consecința creșterii tonusului colinergic de la nivelul striatului, creștere consecutivă deficitului dopaminergic (Duvoisin, 1967). Manifestarea clinică a parkinsonismului se realizează numai la o scădere de peste 50% a DA din striat. Această constatare sugerează că deficitul mijlociu de DA din striat poate fi încă compensat din punct de vedere funcțional. Parkinsonismul clinic manifest poate fi privit ca un stadiu doi de „decompensare" în cursul deficitului progresiv de DA din striat. Acest punct de vedere poate explica de ce în cazul parkinsonismului postencefalitic există adesea o lungă perioadă între momentul encefalitic și manifestarea clinică a sindromului parkinsonian (Hornykiewicz, 1973).

În afara DA și ACH, al căror rol a fost bine demonstrat în apariția parkinsonismului, există studii care atrag atenția asupra scăderii serotoninei în striat (Barbeau, 1960 ; Tahn și colab., 1971) și a principalului său metabolit, acidul 5-hidroxiindolacetic în lichidul cefalorahidian (Curzon, 1973). Pe de altă parte McGeer și colab. (1961) au pus în evidență o creștere a histaminei în cazurile cu parkinsonism.

Aceste date au determinat pe Barbeau (1972) să considere că leziunile biochimice din parkinsonism sînt reprezentate pe de o parte de deficitul de DA și serotonină, iar pe de altă parte de excesul funcțional și/sau cantitativ al ACH și histaminei.

O ipoteză nouă este avansată de Spehlmann și Stahl (1976), în conformitate cu care, degenerarea neuronilor nigro-striați duce la abandonarea sinapselor dopaminergice din striat și consecutiv la reinervarea lor de către interneuronii colinergici proprii striatului. În felul acesta pe măsură ce sinapsele dopaminergice din striat scad, în aceeași măsură sinapsele colinergice se înmulțesc.

Akinezia (hipokinezia) reprezintă simptomul de bază al parkinsonismului care se corelează cel mai bine cu deficitul de DA. Pare să fie produsă de deficitul sistemului eferent al motoneuronilor de tip gama (Barbeau, 1972).

Rigiditatea se corelează mai bine cu creșterea activității colinergice din striat și implicit cu dominanța sistemului eferent al motoneuronilor de tip alfa (Steg, 1964). Molina-Negro și Illin-Gworth (1971) consideră, din contră, că rigiditatea din parkinsonism este produsă de creșterea tonusului motoneuronilor gama.

În cazul *tremorului postural*, datele de pînă acum nu permit o concluzie sigură, cu privire la bazele sale fiziopatologice sau neurochimice. Poirier (1974) consideră că tremorul postural din parkinsonism apare ca o tulburare în circuitul strio-nigro-striat și în cel rubro-olivo-cerebelo-rubric. Interesarea concomitentă a celor două circuite duce la o activitate ritmică în globul palid, nucleul ventrolateral al talamusului și în cortexul motor, cu expresia periferică consecutivă a tremorului postural. Se pare că deficitul de serotonină este implicat direct în fiziopatologia tremorului (Porier și colab., 1969; Van Woert și Bowers, 1970). În conformitate cu părerea lui Cerone și colab. (1977), tremorul postural ar reprezenta expresia periferică a dezechilibrului în balanța histamină — serotonină (în care serotonina este scăzută), la care se asociază dezechilibrul în balanța DA-ACH (în care DA este scăzută).

Studii experimentale au arătat că DA și preparatele care realizează o creștere a activității dopaminergice în striat (apomorfina, amantadina, amfetaminele) produc o hiperactivitate locomotorie cu caracter stereotip (Fog și colab., 1967; Ungerstedt și colab., 1969). Această hiperactivitate locomotorie este mai evidentă pentru DA (dacă se injectează direct în striat) sau pentru L-DOPA (dacă se dă pe cale generală), decît pentru celelalte preparate dopaminergice (Bieger și colab., 1972). Explicația ar consta în faptul că L-DOPA și DA se transformă în NA, care accentuează efectele DA, prin sensibilizarea structurilor extrapiramidale asupra cărora acționează DA (Hornykiewicz, 1973).

11.2.2. TRATAMENTUL CU L-DOPA

Sinteza DA[2-(3,4-dihydroxyphenil) ethylamina] se realizează, într-o primă fază, prin hidroxilarea L-tirozinei în L-DOPA (L-3,4-dihydroxyphenylanina), apoi prin decarboxilarea acesteia din urmă în DA. În multe regiuni cerebrale, DA se transformă în NA printr-o beta-hidroxilare (Blaschko, 1973).

Consecința logică a descoperirii că parkinsonismul se caracterizează din punct de vedere neurochimic printr-un deficit de DA în striat, a fost introducerea în tratamentul acestei afecțiuni a preparatului L-DOPA, precursor în sinteza DA și care, în contrast cu DA, trece prin bariera hematoencefalică. Primele rezultate încurajatoare obținute în parkinsonism prin tratament cu L-DOPA, au fost obținute de Birkmayer și Hornykiewicz (1961) și de Barbeau și colab. (1961). În practica medicală curentă administrarea orală de L-DOPA a fost introdusă de către Cotzias și colab. (1967). Faptul că L-DOPA, trecînd bariera hematoencefalică, se transformă în DA, a fost dovedit de Davidson și colab. (1971), care au demonstrat că administrarea îndelungată de L-DOPA (2—6 g/zi) realizează în striat o concentrație de DA de 4—8 ori mai mare decît la cazurile care nu au primit acest preparat.

Dacă L-DOPA s-a dovedit a fi substanța care restaurează DA din SN și striat, se pune întrebarea cum reușește să realizeze acest lucru la cazurile cu boala Parkinson, știut fiind că numărul neuronilor dopaminergici din SN este scăzut și chiar în continuă descreștere. Explicația ar consta în faptul că neuronii dopaminergici rămași activi în SN prezintă o activitate crescută (Hornykiewicz, 1966). În plus imposibilitatea striatului de a compensa scăderea concentrației de DA apare numai în momentul în care un procentaj ridicat de neuroni se pierde (Anden și colab., 1966). Surprinzătoare pare constatarea că administrarea de L-DOPA induce o reducere semnificativă a nivelului serotoninei din creier (Bartholini și colab., 1968; Everett și Borcherding, 1970), probabil prin dislocarea acesteia din locurile de stocare (Ng și colab., 1970). Acest fapt explică în parte posibilitățile tratamentului cu L-DOPA de a restabili concentrația de DA. Cel mai important metabolit al L-DOPA este reprezentat de 3-O-metil-dopa. Acest metabolit poate fi demetilat de creier și în consecință poate fi considerat ca o sursă-depôt în menținerea unei concentrații optime și cronice de L-DOPA (Davidson și colab., 1971; Bartholini și colab., 1971). Se pare că o parte din efectele clinice depind de producerea și acumularea unor metaboliți minori ai L-DOPA (Calne și colab., 1969; Sandler, 1971).

1) *Efectele terapeutice*. Din punct de vedere clinic Yahr și colab. (1969), într-un studiu dublu-orb, au arătat că la o doză de 2—8 g/zi de L-DOPA, akinezia și rigiditatea răspund cel mai prompt, în timp ce tremorul se reduce cel mai puțin. După părerea acestor autori eficacitatea tratamentului cu L-DOPA este de peste trei ori mai mare ca a tratamentului clasic cu anticolinergice. McDowell și colab. (1970) au remarcat o îmbunătățire a fenomenelor clinice la 60% din cazuri. Godwin-Austen și colab. (1969) au obținut rezultate foarte bune în peste 80% din cazuri.

Primele semne de îmbunătățire apar la două săptămîni, cînd bolnavii recunosc o creștere progresivă a motilității generale. Ritmul de îmbunătățire a stării bolnavilor variază de la individ la individ, independent de doză. Durata atingerii îmbunătățirii maxime variază de la 2 la 18 luni, cu o medie de 7,8 luni (Calne și colab., 1969; McDowell și colab., 1971). Akinezia este primul semn care răspunde favorabil la tratamentul cu L-DOPA, urmată de rigiditate. Tremorul începe să reacționeze numai după trei luni (28% din cazuri), dar după un an procentul crește pînă la 45—55% din cazuri. Într-un amplu studiu pe 200 cazuri, McDowell și colab. (1971) au demonstrat că după un an de tratament cu L-DOPA în doze de 1,5—8 g/zi, 60% din bolnavi au prezentat o îmbunătățire a stării lor în proporție de 50% sau mai mult. Din acești bolnavi 10% nu mai prezentau semne clinice. Rinne (1972) nu a obținut nici un fel de îmbunătățire a stării clinice la 10% din bolnavii tratați cu L-DOPA, timp mai îndelungat (pînă la 24 de luni).

Dozele variază de la bolnav la bolnav, în raport cu apariția efectelor favorabile și a celor secundare. Tratamentul cu L-DOPA se începe cu 500 mg pe zi, apoi doze progresive, mărindu-se cu 500 mg la 1—2 zile pînă se obține un răspuns terapeutic optim, pînă în momentul în care au început să apară fenomene secundare sau pînă se atinge 8 g/zi, considerată ca doză maximă. Doza medie este de 3 g/zi. Este recomandabil ca tratamentul cu L-DOPA să fie început în spital, sub supraveghere medicală, pentru a se putea determina doza optimă terapeutică și a se urmări eventualele efecte secundare care pot să apară.

L-DOPA este rapid absorbit și metabolizat. O cantitate considerabilă din preparat se metabolizează la nivelul tractului gastrointestinal și ficatului. Numai o mică cantitate este găsită în plasmă, atingînd valorile cele mai mari la două ore de la administrare (Peaston și Bianchine, 1970; Rinne, 1972). Valorile plasmatice ale L-DOPA prezintă mare variabilitate de la individ la individ (Rinne, 1972). Cea mai mare parte a L-DOPA care ajunge în sînge se metabolizează în DA și din aceasta numai o minimă cantitate suferă un proces de beta-hidroxilare, transformîndu-se în NA (Pletscher și colab., 1970; Sandler, 1970). Restul cantității de L-DOPA din plasmă, nemetabolizat, trece, prin bariera hematoencefalică, în creier și la nivelul sistemului striat suferă un proces de decarboxilare și se transformă în DA. S-a putut demonstra că administrarea de L-DOPA produce creșterea acidului homovanilic din lichidul cefalorahidian (Anden și colab., 1970; Curzon și colab., 1970; Chase, 1970; Bertler și colab., 1971).

2) *Indicații și contraindicații.* Toți bolnavii care prezintă boala Parkinson sau sindrom parkinsonian pot beneficia de tratamentul cu L-DOPA. Încercările de a stabili în ce măsură un parkinsonian va reacționa la tratamentul cu L-DOPA nu sînt suficient de convingătoare. Yahr (1971) consideră că pacienții cu forme atipice de boală Parkinson reacționează mai puțin la acest tratament. Bolnavii care prezintă forme vechi de boală Parkinson vor reacționa mai slab la L-DOPA și vor prezenta efecte secundare mai mari (Godwin-Austen și colab., 1969; Klawans și Garvin, 1969; Rinne, 1972). Tulburările mintale de dinaintea tratamentului atrag atenția asupra posibilității apariției unor tulburări neuropsihice din timpul tratamentului (Goodwin și colab., 1971). În ideea testării răspunsului la L-DOPA, Van Woert și Weintraub (1971) au arătat că pacienții a căror simptomatologie clinică nu se exacerbează după administrare de physostigmină vor răspunde slab la acest tratament. Godwin-Austen și colab. (1971) au sugerat că bolnavii cu valori scăzute ale acidului vanilmandelic în lichidul cefalorahidian răspund mai bine decît cei cu concentrații normale ale acestui metabolit. În plus, Lakke și colab. (1971) au arătat că urcarea nivelului acidului vanilmandelic în lichidul cefalorahidian după administrare de probenecid prezintă o corelație semnificativă negativă cu răspunsul la administrare de L-DOPA. Acest fapt nu a fost confirmat de Rinne (1972). După opinia lui Rivera-Calimlim și colab. (1977), raportul dintre concentrațiile plasmatice ale 3-O-metildopa și L-DOPA este mai mare decît unitatea la cazurile care nu răspund la tratament cu L-DOPA și mai mic decît unitatea la cei care beneficiază de acest tratament.

Contraindicațiile propriu-zise ale terapiei cu L-DOPA sînt similare preparatelor simpaticomimetice: boli cardiovasculare decompensate, endocrine, hematologice, hepatice, renale, glaucom, lactație, tratament cu inhibitori de monoaminooxidaze.

Dacă o parte din bolnavi remarcă o îmbunătățire în performanțele gîndirii lor, totuși o corelație strînsă între ameliorarea testelor intelectuale și a celor fizice nu a putut fi făcută (McDowell și colab., 1971). Botez și Barbeau (1975) au remarcat o îmbunătățire, în primele 2—3 luni de la începutul terapiei cu L-DOPA, a răspunsurilor la testele neuropsihologice la bolnavii parkinsonieni, însă, cu timpul, performanțele se deteriorează progresiv, ajungînd chiar pînă la nivelurile de dinaintea tratamentului.

Cu privire la factorii care influențează efectul tratamentului cu L-DOPA, s-a putut stabili că rezultatele sînt cu atît mai bune cu cît durata bolii este mai scurtă, iar severitatea este mai mică (Calne și colab., 1969; Rinne, 1972). De asemenea, s-a demonstrat că parkinsonismul postencefalitic răspunde mai puțin la tratamentul cu L-DOPA (Calne și colab., 1969; Krasner și Cornelius, 1970).

Întreruperea tratamentului cu L-DOPA duce la revenirea fenomenelor parkinsoniene în decurs de pînă la 3 zile. Reluarea tratamentului face simptomatologia să cedeze din nou (McDowell și colab., 1971).

Răspunsul inițial la o terapie optimă este variabil, unii bolnavi reacționînd dramatic, alții deloc. Maximumul eficacității nu poate fi atins decît după 2—3 ani de tratament continuu cu L-DOPA (Marsden și Parkes, 1977). Una din cauzele cele mai obișnuite ale insuccesului tratamentului cu L-DOPA este diagnosticul greșit. Cele mai frecvente cazuri considerate ca parkinsonieni au fost : paralizia supranucleară progresivă (boala Steele-Richardson-Olszewski) ; boala Shy și Drager, degenerescența olivopontocerebeloasă, degenerescența strio-nigrică (boala Adams-Van Bogaert-Van Der Eecken). După opinia lui Klawans (1971), un anumit efect al terapiei cu L-DOPA s-a putut observa la bolile mai sus amintite, însă numai asupra fenomenelor parkinsoniene. Variabilitatea în răspunsul cazurilor cu parkinsonism la terapia cu L-DOPA poate fi explicată și prin : a) doză inadecvată de L-DOPA ; b) nivel scăzut de dopa-decarboxilază în creier și implicit formare inadecvată de DA cerebrală (Lloyd și colab., 1973) ; c) reducere masivă a numărului de neuroni dopaminergici în SN și în alți nuclei pigmentați din trunchiul cerebral ; d) reducerea numărului neuronilor colinergici din striat (Rinne și colab., 1973 ; Lloyd și colab., 1975) ; e) afectarea neuronilor GABA-ergici din striat și/sau a căilor eferente ale striatului (Lloyd și Hornykiewicz, 1973 ; Pycock și colab., 1976) ; f) scăderea nivelului de dopamină-beta-hidroxilază care transformă DA în NA, ultima cu efecte de potențare asupra primei (Marsden și Parkes, 1977).

3) *Efecte secundare.* Un număr important de efecte secundare apare în timpul tratamentului cu L-DOPA. Aceste efecte sînt dependente de doză și dispar după întreruperea tratamentului.

a) În grupul fenomenelor secundare gastrointestinale amintim : greața, vărsăturile și anorexia. Se pare că aceste efecte sînt produse prin efectul direct al L-DOPA asupra centrilor nervoși din trunchiul cerebral (Barbeau și colab., 1971). Pentru înlăturarea acestor fenomene s-a recomandat administrarea de antiemetice, scăderea dozelor zilnice de L-DOPA și administrarea preparatului de 6—8 ori pe zi (Cotzias și colab., 1969). S-au mai descris constipația și schimbarea gustului (Barbeau și colab., 1971).

b) Efectele secundare care interesează sistemul cardiovascular sînt dintre cele mai importante. Astfel, palpitațiile și aritmiile cardiace par să fie cele mai frecvente. Cunoscîndu-se efectele DA de stimulare a receptorilor beta-adrenergici, aceste efecte secundare pot fi înlăturate prin administrarea de preparate blocante ale acestor receptori (Goldberg și Whitsett, 1971). Hipotensiunea posturală a fost remarcată de McDowell și colab. (1970) la 36% din cazuri și de Rinne (1972) între 17 și 41%, în raport cu durata tratamentului. De cele mai multe ori hipotensiunea posturală este asimptomatică, uneori însă bolnavii se plîng de vertij sau amețeli în poziție ortostatică. Cu privire la efectele hipotensoare ale L-DOPA, părerile sînt împărțite. Astfel, Henning și Rubenson (1970) consideră că L-DOPA acționează central, în timp ce Calne și colab. (1970) cred că L-DOPA are efecte periferice. Barbeau și colab. (1971) înclină să creadă că efectele sînt atît centrale, cît și periferice. McDowell și colab. (1970) au observat apariția unor episoade de înroșire a feței la 1—2 ore de la administrarea de L-DOPA, cu o durată de 20—30 minute. Barbeau și colab. (1971) explică aceste episoade de înroșire a feței prin eliberarea de serotonină sau histamină. Cu toate că au fost descrise puține cazuri care au făcut accidente vasculare miocardice sau cerebrale (Barbeau și colab., 1971 ; Rinne, 1972) este totuși bine să se administreze L-DOPA cu prudență la bolnavii candidați la astfel de accidente.

c) Dintre efectele secundare neurologice, mișcările involuntare anormale sînt cele mai severe și cele mai supărătoare. Aceste mișcări involuntare sînt dependente de doză și apar de cele mai multe ori în momentul în care se obțin rezultate terapeutice bune. Din acest motiv, mișcările involuntare reprezintă factorul care limitează dozele. O simplă reducere a dozelor cu 250—500 mg este suficientă pentru a duce la dispariția acestor fenomene secundare. Mișcările involuntare pot apare și la doze mai mici. În mod obișnuit apar la cîteva săptămîni sau luni de la începutul tratamentului, iar frecvența lor crește odată cu trecerea timpului. Se poate remarca că doza zilnică totală și durata administrării influențează apariția mișcărilor involuntare. Mișcările involuntare sînt extrem de variate. Barbeau și colab. (1971) au putut individualiza cel puțin 48 de tipuri. Cele mai frecvente sînt diskineziile cefalice și aspectul lor clinic amintește de diskineziile tardive, care apar după oprirea unei terapii îndelungate cu fenotiazinice. Dintre acestea, deosebit de obișnuite sînt mișcările buco-linguale. Mai rare sînt mișcările involuntare ale trunchiului și ale membrelor (tahipnee, oscilații ale trunchiului, mișcări coreoatetozice, mișcări balistice, spasme de torsiune etc.). Klawans și colab. (1975) au descris apariția miocloniilor după tratamente îndelungate cu L-DOPA, probabil prin creșterea intermitentă a activității neuronilor serotoninergici. După opinia lui Cotzias și colab. (1969) cele mai severe mișcări involuntare apar la bolnavii cu cea mai lungă durată a bolii. La cazurile cu semne asimetrice, mișcările involuntare debutează de partea cea mai puțin afectată după Mawdsley (1970), în timp ce Rinne (1972) le-a remarcat mai ales de partea cu semne parkinsoniene mai evidente. Explicația apariției acestor mișcări involuntare ar consta în hipersensibilitatea de denervare a receptorilor dopaminergici din striat și din afara lui (Barbeau și colab., 1971 ; Ungerstedt, 1971). Alte mișcări sau alte efecte secundare pot fi explicate prin înlăturarea în diferite zone cerebrale de către DA a unor neurotransmiteri normali (serotonina etc.), realizîndu-se astfel o falsă transmitere (Barbeau și colab., 1971). Lhermitte și colab. (1977) consideră că mișcările anormale involuntare din tratamentul cu L-DOPA sînt dependente de doi factori : hipersensibilitatea receptorilor dopaminergici și preponderența catechol-O-methyl-transferazei, care duce la creșterea unui metabolit al DA, și anume, 3-O-methyldopa. Birket-Smith (1975) a demonstrat că mișcările involuntare sînt statistic mai frecvente la cazurile care primesc L-DOPA plus anticolinergice. Pentru înlăturarea acestor mișcări involuntare se folosesc fenotiazinele, butirofenonele și chiar vitamina B_6 (Duvoisin și colab., 1969 ; Barbeau și colab., 1971 ; Rinne și colab., 1972). După opiniile lui Hughes și colab. (1971) și Rinne (1972) talamotomia stereotoxică permite o anumită protecție față de apariția mișcărilor involuntare în membre, controlateral de operație. Se pare că talamotomia întrerupe astfel calea neuronală responsabilă pentru apariția diskineziilor din membre.

d) Dintre efectele secundare neuropsihice amintim, fie somnolența cu o stare de apatie, fie, din contră, insomnia cu o stare de agitație psihomotorie. În 10—12 % din cazuri, administrarea de lungă durată a L-DOPA produce o creștere marcată a stării de depresie (Barbeau și colab., 1971). Uneori bolnavii fac episoade psihotice confuzionale toxice. Alteori personalitatea bolnavilor se schimbă, pînă la apariția unor comportări psihotice. Barbeau și colab. (1971) au remarcat o scădere a atenției și a memoriei faptelor recente. Mulți factori contribuie la apariția acestor tulburări mintale, însă cei mai siguri pare să fie pretratamentul psihiatric și caracterele personalității premorbide ale bolnavilor (Goodwin și colab., 1971).

e) Efectele secundare genito-urinare se rezumă la poliurie și la creșterea libidoului (Barbeau și colab., 1971 ; Rinne, 1972). Efectul diuretic al DA a fost demonstrat de Goldberg și colab. (1963). Creșterea libidoului este pusă în primul rînd pe seama reluării unei activități fizice relativ normale, iar în al doilea rînd pe efectele reale ale DA, prin fenomenul de competiție al acesteia cu serotonina (Everett și Borcherding, 1970). În plus, s-a putut demonstra că atît calea tubero-hipofizară, cît și legăturile neurovasculare dintre hipotalamus și hipofiza anterioară sînt dopaminergice (Fuxe, 1964 ; Rinne și Sonninen, 1967) și că din punct de vedere funcțional acești neuroni sînt în primul rînd implicați în reglarea secreției de gonadotrofină (Fuxe și colab., 1969 ; Schneider și colab., 1970).

f) Efectele secundare asupra sistemului endocrin se referă la faptul că ritmurile circadiene de circulație sanguină a tirozinei și 17-cetosteroizilor se normalizează, în urma terapiei cu L-DOPA (Barbeau și colab., 1971).

g) La o mică parte din pacienții cu boala Parkinson și mai ales la cei cu parkinsonism postencefalitic pot să apară periodic crize de dispnee, care nu pot fi corelate cu stări de decompensare cardiacă (Sacks și colab., 1970).

h) Mai ales din cauza unor încercări de mers insuficient controlat, la parkinsonienii care au fost multă vreme legați de pat pot să apară dureri articulare și chiar fracturi osoase ca urmare a unor căderi (Sacks și colab., 1970).

i) Cu privire la efectele secundare asupra sistemului hematologic, se pot aminti cazurile de leucopenie descrise de Cotzias și colab. (1967) ; de anemie, observate de Territo și colab. (1973), și un caz de trombocitopenie descris de Wanamaker și colab. (1976). În patogenia acestor modificări sînt incriminate procese autoimune care pot să se dezvolte la cazurile care fac un tratament cronic cu L-DOPA (Henry și colab., 1971 ; Joseph, 1972).

j) Au fost descrise și cazuri care au prezentat fenomene de glaucom în urma tratamentului cu L-DOPA (McDowell și colab., 1970).

4. *Rezultatele tratamentului de lungă durată.* Tratamentul de lungă durată cu L-DOPA a permis unor autori să facă o evaluare critică a acestei terapii (Barbeau, 1976 ; Marsden și Parkes, 1977). În primul rînd s-a putut stabili că terapia cu L-DOPA nu prelungește durata de supraviețuire a parkinsonienilor. Cu privire la rezltatele funcționale s-a remarcat că numai 53% din cazuri care au luat L-DOPA continuu timp de 6 ani își mai mențin o îmbunătățire de peste 50% a stării lor (Barbeau, 1976). Marsden și Parkes (1977) au remarcat că după o perioadă de 5 ani de tratament cu L-DOPA, din cei 85% din bolnavi care au răspuns inițial bine la tratament, o treime își mai păstrează beneficiul obținut la începutul tratamentului, o treime a pierdut o parte din răspunsul inițial, însă sînt în condiții mai bune ca înainte de tratament, iar o treime și-a pierdut beneficiul inițial și se găsesc într-o stare mai proastă ca înainte de tratament. Un fapt deosebit de important a fost constatarea că boala își continuă inexorabil evoluția și o agravare pro-

gresivă apare în ciuda tratamentului cu L-DOPA. Dacă L-DOPA îmbunătățește calitatea vieții parkinsonienilor, ea nu reușește să oprească sau să încetinească progresul bolii, care afectează din ce în ce mai multe zone cerebrale în care catecolaminele sînt esențiale. Barbeau (1976) a putut individualiza patru faze prin care majoritatea bolnavilor parkinsonieni trec: a) prima fază cînd aproximativ 79% din cazuri prezintă o îmbunătățire notabilă; b) faza a doua cînd avem o perioadă în platou de 3—4 ani; c) faza a treia cînd se remarcă o scădere progresivă a stării funcționale a bolnavilor, de 2—3 ani; d) faza a patra în care deteriorarea clinică este rapidă și L-DOPA nu mai are nici un efect.

În afara efectelor secundare amintite, tratamentul de lungă durată cu L-DOPA a mai relevat următoarele aspecte:

a) Dacă mișcările involuntare anormale erau prezente la aproximativ 50% din bolnavi, după 2 luni de la începutul tratamentului, acest procentaj a crescut pînă la 89,5% după 3 ani, ca apoi să scadă în jur de 55% după șase ani (Barbeau, 1976).

b) Apariția sau accentuarea mișcărilor involuntare (pînă la aspect hemibalic) la sfîrșitul perioadelor dintre doze, spre deosebire de diskineziile buco-linguale care apar imediat după administrarea unei doze de L-DOPA. În cazurile care sînt tratate mai mult de trei ani cu L-DOPA, prezența diskineziilor buco-linguale sînt o necesitate pentru a asigura un grad bun de mobilitate, ceea ce presupune o anumită dependență față de doze mari de L-DOPA (Barbeau, 1976).

c) Reapariția *stărilor de akinezie* sau a întregului complex simptomatic parkinsonian la 3—3 1/2 ore de la administrarea fiecărei doze (Cotzias și colab., 1969; Barbeau, 1976).

d) Apariția *fenomenului ,,on-off''*, care constă în prezența bifazică a unei stări de confort fizic (faza ,,on''), urmată la cîteva minute de o stare de akinezie excesivă (faza ,,off''). Acest fenomen apare de obicei la sfîrșitul perioadelor dintre doze și cu timpul are tendința, la unele cazuri, să se transforme într-o akinezie care apare la sfîrșitul perioadelor dintre doze (Barbeau, 1976; Marsden și Parkes, 1977). Instalarea fenomenului ,,on-off'' poate fi explicată printr-o scădere temporară sau de mai lungă durată a concentrației plasmatice de L-DOPA (Fahn, 1974; Sweet și McDowell, 1974). Reapariția fenomenelor diskinetice ar fi acompaniată de creșterea nivelului derivaților methoxy ai DA.

e) Apariția *akineziei paradoxale*, care, spre deosebire de kinezia paradoxală, se traduce prin ,,înghețarea'' bruscă a bolnavului și imposibilitatea de a executa mișcări (pînă la 55% din cazuri). Examenul clinic, în mod surprinzător, pune în evidență o hipotonie musculară, de unde și denumirea de ,,hypotonic freezing'' acordată acestui fenomen de către Barbeau (1976). Acest fenomen are tendința să apară după aproximativ 2—3 ani de tratament cu L-DOPA și devine mai frecvent după 5—6 ani. Uneori se însoțește de un episod de somnolență excesivă. Dispare tot atît de repede cum apare. Andrews (1973) consideră că, spre deosebire de akinezia de la sfîrșitul efectului unei doze de L-DOPA sau de fenomenul ,,on-off'', akinezia paradoxală este un fenomen însoțit de o creștere excesivă a concentrației sanguine de L-DOPA. Barbeau (1976) crede că akinezia paradoxală este un fenomen produs de NA, a cărei concentrație cerebrală crește odată cu prelungirea perioadei de tratament cu L-DOPA.

Fluctuațiile în efectele tratamentului cu L-DOPA, amintite mai sus, se acompaniază și de faptul că perioada eficacității unei doze scade progresiv, iar bolnavii sînt obligați să ia doze de L-DOPA din ce în ce mai dese (Marsden și Parkes, 1977). Se consideră că după 5 ani de tratament cu L-DOPA, 2/3 din cazuri au pierdut o bună parte din beneficiul terapiei inițiale. Toți autorii sînt de părere că acest aspect se explică prin progresarea continuă a distrugerii neuronilor dopaminergici nigro-striați (Barbeau, 1976; Marsden și Parkes, 1977).

5. *Interacțiunea dintre preparatele de L-DOPA și alte substanțe.* a) Inhibitorii de monoaminooxidaze au fost folosiți la începuturile terapiei, pentru a diminua catabolizarea DA (Birkmayer și Hornykiewicz, 1961; Barbeau, 1962). Apariția crizelor hipertensive deosebit de periculoase care pot apare au exclus această combinație (Barbeau, 1969; Hunter și colab., 1970).

b) Piridoxina (vitamina B_6) este o coenzimă a dopadecarboxilazei și poate diminua acțiunea terapeutică a L-DOPA, prin facilitarea transformării extracerebrale a acesteia în DA (Duvoisin și colab., 1969; Jameson, 1970; Yahr și Duvoisin, 1971).

c) Triptofanul și metionina scad efectele terapeutice ale L-DOPA, motiv pentru care se recomandă chiar și o dietă săracă în cele două amine (Pearce și Waterbury, 1971; Hall și colab., 1972).

d) Propranololul, procainamida și fenitoinul pot înlătura aritmiile cardiace induse de L-DOPA (Goldberg și Whitsett, 1971).

e) Întrucît ciclopropanul și halothanul sensibilizează cordul față de aminele simpaticomimetice, L-DOPA va fi întreruptă cu 12 ore înainte de administrarea anestezicelor generale (Bianchine și Sunyapridakul, 1971).

f) Alfa-metildopa inhibă dopa-decarboxilaza periferică și centrală și poate favoriza hipotensiunea indusă de L-DOPA (Bianchine și Sunyapridakul, 1971).

g) Disulfiramul (antalcolul), un inhibitor efectiv al oxidazei aldehidice, este și un inhibitor al beta-hidroxilazei și împiedică astfel transformarea DA în NA. Poate controla efectele secundare ale terapiei cu L-DOPA (Birket-Smith și Anderson, 1973).

h) Antidepresivele triciclice pot înlătura efectele depresoare ale L-DOPA, însă trebuie administrate cu prudență întrucît potențează celelalte efecte (Calne și Reid, 1972; Yahr, 1972).

i) Acizii grași liberi și glucoza plasmatică cresc atunci cînd nivelul de L-DOPA atinge valorile maxime (Rivera-Calimlim și Bianchine, 1972). Mena și Cotzias (1975) au demonstrat că un regim dietetic hipoproteic are efecte favorabile în timpul tratamentului cu L-DOPA.

11.2.3. TRATAMENTUL CU L-DOPA PLUS INHIBITORI DE DOPA-DECARBOXILAZĂ

Stabilindu-se că cea mai mare parte a L-DOPA se decarboxilează în afara creierului, iar DA rezultată nu pătrunde prin bariera hematoencefalică și este responsabilă de producerea majorității efectelor secundare, s-a încercat obținerea unor preparate care să inhibe dopa-decarboxilaza periferică. În acest sens s-a putut demonstra că inhibitorii de dopa-decarboxilază care nu pătrund prin bariera hematoencefalică, administrați împreună cu L-DOPA produc creşterea catecolaminelor cerebrale (Bartholini şi Pletscher, 1968). Ca o consecinţă a acestor constatări s-au putut obţine rezultate favorabile la om, folosindu-se doze mai mici de L-DOPA în combinaţie cu inhibitori de dopa-decarboxilază (Birk—Mayer, 1969; Siegfried şi colab., 1969; Tissot şi colab., 1969; Gauthier şi colab., 1970).

În momentul de faţă se folosesc două tipuri de preparate care conţin L-DOPA şi inhibitori de dopa-decarboxilază: Sinemet (250 mg L-DOPA + 25 mg carbidopa, în proporţie deci de 10 : 1) şi Madopar (200 mg L-DOPA + 50 mg benserazida, în proporţie deci de 4 :1). Dozele sînt de 3—6 drajeuri pentru Sinemet şi de 4—8 capsule pentru Madopar. S-a putut stabili că diferenţele între cele două preparate nu sînt semnificative (Korten şi colab., 1975; Pakkenberg şi colab., 1976). Se pare că carbidopa pătrunde mai greu prin bariera hematoencefalică decît benserazida (Pletscher şi Bartholini, 1971).

Cu privire la avantajele terapiei cu L-DOPA plus un inhibitor al dopa-decarboxilazei periferice, faţă de L-DOPA singură, toţi autorii sînt unanimi a concluziona: a) dozele de L-DOPA pot fi reduse de aproximativ 5 ori; b) atingerea rapidă a concentraţiei eficiente de dopamină în creier; c) eficacitatea deplină se obţine de obicei după şapte zile; d) reducerea evidentă a efectelor secundare gastro-intestinale şi cardio-vasculare; e) asigură compatibilitatea cu alte preparate (vitamina B_6); f) obţinerea unor rezultate bune la cazurile care nu au reacţionat la terapia cu L-DOPA singură (Calne şi colab., 1971; Pletscher şi Bartholini, 1971; Yahr şi colab., 1971; Barbeau şi colab., 1972; Rinne, 1972; Marsden şi colab., 1973). Efectele secundare neuropsihice (în special mişcările involuntare) sînt tot atît de frecvente ca la terapia cu L-DOPA, singură (Calne şi colab., 1971; Yahr şi colab., 1971; Liberman şi colab., 1975; Barbeau şi Roy, 1976). Cu toate rezultatele mai bune obţinute prin administrarea de Sinemet sau Madopar, boala Parkinson îşi continuă evoluţia (Boudin şi colab., 1974; Lieberman şi colab., 1975; Barbeau şi Roy, 1976).

11.2.4. TRATAMENTUL ANTICOLINERGIC ŞI ANTIHISTAMINIC

În ciuda faptului că majoritatea fenomenelor din parkinsonism sînt atribuite creşterii activităţii neuronilor colinergici din striat şi alte zone cerebrale, totuşi tratamentul cu preparate anticolinergice s-a dovedit a avea efecte limitate (Duvoisin, 1965; Hoehn şi Yahr, 1967). Indicaţiile terapiei anticolinergice s-au redus simţitor după introducerea preparatelor de L-DOPA, însă se mai folosesc şi în continuare la mulţi parkinsonieni, din cauza efectelor lor sinergice (Yahr şi colab., 1969; Rinne şi colab., 1970; Hughes şi colab., 1971). După opinia noastră, tratamentul anticolinergic se dovedeşte util, asociat terapiei cu L-DOPA, la cazurile unde tremorul şi fenomenele vegetative sînt foarte exprimate.

Preparatele anticolinergice cele mai cunoscute pot fi astfel clasificate (Franz, 1975; Safta, 1976):

1) *Alcaloizii de belladona*: a) Atropina sulfurică se poate administra în soluţie 0,5% în picături şi doze crescînde, de la 3 × 1 pic./zi pînă la 50—60 pic./zi; b) Preparate de atropa belladona: Fobenal, Foladon, Bergonal, Bergofen, în doze obişnuite; c) scopolamina bromhidrică se foloseşte sub

formă de preparate ca: Lauronil; d) Butil-scopolamina se prezintă sub formă de Scobutil, ultimele două în dozele obişnuite.

2) *Derivaţii de alcooli terţiari*: Kemadrin (7,5—10 mg/zi); Romparkin (clorhidrat de trihexifenidil, 6—12 mg/zi); Akineton (6—8 mg/zi); Pagitane (2,5—7,5 mg/zi). Toate aceste preparate se administrează în doze progresive.

3) *Derivaţii de difenilmetan*: Congentin (în doze progresive de la 0,5 mg la 8 mg pe zi); Ponalid (5—15 mg/zi).

4) *Derivaţi de fenotiazină*: Diparcol (250 mg—1 g/zi).

5) *Derivaţi de dietilaminoetanol*: Parpanit (doze crescînde de la 50 mg pînă la 400 mg/zi).

Creşterea tonusului neuronilor histaminergici în parkinson justifică administrarea de *preparate antihistaminice*. Dintre cele mai cunoscute preparate antihistaminice, cu efecte în boala Parkinson, amintim: Romergan (Prometazina, derivat de fenotiazină, se administrează în doze de 60—120 mg/zi); Benadryl (150—200 mg/zi); Clorfenoxamina (20—60 mg/zi).

11.2.5. TRATAMENTUL CU PREPARATE SINERGICE DOPAMINERGICE

1) *Amantadina* (Symmetrel, Viregyt), considerată ca un agent antiviral, s-a dovedit a avea şi efecte antiparkinsoniene (Schwab şi colab., 1969). Administrată în doze de 200—300 mg pe zi, amantadina a redus hipokinezia, rigiditatea şi tremorul (Fieschi şi colab., 1970; Hunter şi colab., 1970; Parkes şi colab., 1970; Butzer şi colab., 1975). Amantadina este bine tolerată, astfel încît a fost posibilă folosirea ei în combinaţie cu L-DOPA (Godwin-Austen şi colab., 1970; Parkes şi colab., 1971). Modul de acţiune al amantadinei nu este suficient de bine cunoscut. Se consideră că eliberează catecolaminele şi în special dopamina din rezervele neuronale (Grelak şi colab., 1970; Scatton şi colab., 1970; Strömberg şi colab., 1970). Barbeau şi colab. (1971) consideră că amantadina acţionează la nivelul receptorilor dopaminergici din striat.

2) *Apomorfina*, cu o structură chimică similară DA, are efecte favorabile asupra parkinsonismului, însă valoarea terapeutică este limitată atît de acţiunea sa marcată emetică şi sedativă, cît şi de absorbţia slabă gastrointestinală (Cotzias şi colab., 1970). Apomorfina s-a dovedit a produce o creştere a azotemiei (Cotzias şi colab., 1972). Se pare că efectele antiparkinsoniene ale apomorfinei se realizează prin stimularea receptorilor dopaminergici (Anden şi colab., 1967).

3) *Piribedilul* (pyrimidyl-piperonyl-piperazina) are efecte stimulatoare ale receptorilor dopaminergici, cu răsunet favorabil la parkinsonieni (Corrodi şi colab., 1971). Efectele sale antiparkinsoniene sînt inferioare celor ale L-DOPA (Chase şi Shoulson, 1975). Dacă Callaghan şi colab. (1975) au obţinut efecte favorabile prin asocierea piribedilului cu amantadină sau L-DOPA, McLellan şi colab. (1975) nu au putut demonstra rezultate clinice convingătoare ale aplicării piribedilului singur. Folosirea clinică este limitată şi de efectele secundare foarte neplăcute (somnolenţă, confuzie). În plus, efectele secundare produse de L-DOPA au fost remarcate şi în tratamentul cu piribedil, uneori mult mai dramatice (Sweet şi colab., 1974; Chase şi colab., 1974). Tratamentul se începe cu 20 mg de două ori pe zi şi se măreşte la 2—3 zile cu cîte 40 mg pînă la maximum 200 mg pe zi.

4) *Bromocriptina* (2-bromo-alfa-ergocriptina) este un derivat de ergotină care are efecte de stimulare a receptorilor dopaminergici (Corrodi și colab., 1973 ; Fuxe și colab., 1974). Calne și colab. (1974) au demonstrat efecte favorabile ale bromocriptinei în tratamentul parkinsonismului. Dozele variază, de la bolnav la bolnav, între 25 mg/zi și maximum 100 mg/zi. În raport de aceste doze, unii autori au obținut la unele cazuri rezultate superioare Sinemet-ului (Kartzinel și colab., 1976), în timp ce alții, din contră, efecte inferioare Madopar-ului (Gerlach, 1976). Asocierea bromcriptinei terapiei cu Sinemet a dus la o îmbuntățire semnificativă a stării bolnavilor, la reducerea dozelor și chiar eliminarea completă a preparatelor de L-DOPA (Kartzinel și colab., 1976). După opinia lui Lieberman și colab. (1976), bromocriptina are efecte evidente asupra tremorului parkinsonian, cu mult mai mari ca ale L-DOPA. Se pare că bromocriptina poate înlătura unele efecte secundare ale terapiei cu L-DOPA, în special depresiunea, întrucît nu produce eliminarea excesivă de serotonină așa cum o realizează DA provenită din L-DOPA (Hutt și colab., 1977). După cele mai optimiste constatări bromocriptina ar avea următoarele avantaje față de terapia cu L-DOPA în boala Parkinson (Kartzinel și colab., 1976) : a) acțiune mai îndelungată ; b) efecte secundare mai mici ; c) nu intră în competiție cu aminoacizii alimentari și astfel tulburările de absorbție intestinală pot fi evitate ; d) nu necesită prezența dopa-decarboxilazei cerebrale, care este de fapt scăzută în parkinsonism (Lloyd și Hornykiewicz, 1970) ; e) nu duce la apariția metaboliților toxici ai L-DOPA.

11.2.6. TRATAMENTUL COMBINAT CU L-DOPA, INHIBITORI DE DOPA-DECARBOXILAZĂ ȘI INHIBITORI DE MONOAMINOOXIDAZE

Apariția din ce în ce mai frecventă a fenomenelor secundare, în timpul unui tratament cu L-DOPA de lungă durată sugerează fie că absorbția și încorporarea (uptake) a DA de către neuronii degenerați este diminuată, fie că DA produsă este rapid metabolizată de monoaminooxidaze și catecol-O-metil-transferaze (Birkmayer și colab., 1975). Prin urmare catabolismul nou DA formate ar putea fi prevenit prin introducerea unui inhibitor convenabil de monoaminooxidaze. Primele studii au arătat efecte favorabile asupra parkinsonismului ale administrării combinate de L-DOPA și inhibitori de monoaminooxidaze, însă apariția unor importante efecte secundare au deconsiliat această combinație (Birkmayer și Hornykiewicz, 1962). Monoaminooxidazele pot fi clasificate în două tipuri : tipul A și tipul B (Houslay și colab., 1976). Tipul A de monoaminooxidaze acționează asupra tiraminei, serotoninei, DA și NA, fiind inhibat de clorgyline, în timp ce tipul B acționează asupra triptaminei, feniletilaminei, DA, fiind inhibat de deprenil. Creierul uman, ca și plăcuțele sanguine, conține mai ales monoaminooxidaze de tip B. Forma L-deprenil are proprietăți biochimice și farmacologice care permit folosirea lui în deplină siguranță (Knoll și Magyar, 1972). Trecînd prin bariera hematoencefalică și inhibînd catabolizarea DA, L-deprenil-ul mărește cantitatea de DA la nivelul receptorilor dopaminergici din striat. În plus, așa cum s-a mai arătat, L-deprenil nu are efecte asupra creșterii cantității de serotonină și/sau NA, asupra cărora acționează monoaminooxidazele de tip A, care nu sînt inhibate de L-deprenil. Asocierea L-deprenil-ului, în doze de 5—10 mg/zi la tratamentul cu Madopar a dus la potențarea statistic semnificativă a efectului antiparkinsonian al ultimului preparat (Birkmayer și colab., 1977). Efectele secundare care au apărut au atras atenția asupra creșterii intracerebrale a DA, motiv pentru care doza de L-deprenil a fost redusă de la 10 mg la 5 mg pe zi și o parte din aceste efecte au dispărut. În studiul lui Birkmayer și colab. (1977), 14% din bolnavii cu parkinsonism nu au răspuns la combinația Madopar + L-deprenil.

11.2.7. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Dintre toate metodele chirurgicale utilizate, numai intervențiile stereotaxice la nivelul palidului sau al talamusului au permis obținerea unor rezultate satisfăcătoare (Laitinen, 1972). Palidotomia inițiată de Cooper (1954) are efecte bune asupra rigidității, însă tremorul este rareori diminuat sau abolit. În 1954, Hasler și Riechert au introdus talamotomia ventrolaterală ca metodă chirurgicală selectivă a bolii Parkinson. Acești autori au stabilit că o leziune produsă în partea posterioară a acelorași nuclei este mult mai efectivă asupra tremorului. Laitinen (1972) a obținut rezultate bune prin talamotomii la 88% din cei 84 de parkinsonieni operați. După opinia aceluiași autor, deteriorarea psihică a fost cel mai frecvent efect secundar remarcat după talamotomii. Nittner (1974) a remarcat că hipokinezia care nu a reacționat la tratamentul operator a fost foarte bine influențată de terapia cu L-DOPA, iar cazurile în care tremorul nu a fost influențat de L-DOPA a dispărut după intervenții stereotaxice. Într-un excelent studiu pe 495 parkinsonieni operați, Arseni și colab. (1973) au stabilit că intervențiile stereotaxice trebuie să fie selective, de la caz la caz, în raport cu tabloul clinic și anume : a) *leziuni talamopalidale* pentru sindromul parkinsonian unilateral ; b) *leziuni talamice* la cazurile cu tremurătură pe prim plan, fără hipertonie, fără tulburări axiale mari și fără un marcat grad de akinezie ; c) *leziuni palidale unilaterale* la cazurile unde predomină rigiditatea. Din cele 495 cazuri operate, autorii au obținut 36,6% rezultate foarte bune și 42,4% rezultate bune. Rezultate foarte bune în tremor s-au obținut la 53% din cazuri, în timp ce în rigiditate numai la 45%, iar pentru akinezie la 31% din cazuri. Asocierea terapiei cu L-DOPA la intervenția neurochirurgicală s-a dovedit extrem de favorabilă, mai ales asupra hipertoniei și akineziei (Laitinen, 1972 ; Arseni și colab., 1973). Indicațiile operațiilor stereotaxice pentru boala Parkinson ar fi după Laitinen (1972) : a) ineficacitatea unui tratament îndelungat cu L-DOPA ; b) intoleranța la L-DOPA ; c) predominanța unilaterală a fenomenelor parkinsoniene și mai ales ale tremorului. După opinia lui Arseni și colab. (1973) contraindicațiile neurochirurgicale ar fi : vîrsta peste 65 de ani, ateroscleroza cerebrală avansată ; hipertensiunea arterială mare ; evoluția rapidă a parkinsonismului ; deteriorarea intelectuală ; tare de ordin cardiac, pulmonar, hepatic, renal etc.

11.3. SINDROAME EXTRAPIRAMIDALE INDUSE DE NEUROLEPTICE

11.3.1. DEFINIȚIE ȘI FORME CLINICE

Sindroamele extrapiramidale sînt frecvent asociate cu terapia neuroleptică. Referitor la aceste sindroame se impun, din capul locului, următoarele cinci probleme principale (Donlon și Stenson, 1976) : a) de multe ori nu sînt recunoscute și în consecință netratate ; b) din cauza mișcărilor involuntare, a neliniștii și rigidității, aceste sindroame sînt stînjenitoare și interferează cu activitatea socială, motiv pentru care bolnavii evită să mai ia neuroleptice, iar simptomatologia psihică se exacerbează ; c) uneori oprirea terapiei neuroleptice și/sau tratamentul acestor fenomene extrapiramidale nu sînt eficace ; d) apariția sindroamelor extrapiramidale în timpul tratamentului neuroleptic ; e) uneori fenomenele extrapiramidale sînt ireversibile. Incidența sindroamelor extrapiramidale variază de la studiu la studiu. Ayd (1973) a remarcat apariția acestor sindroame la 38% din pacienții care erau sub tratamentul neuroleptic.

Din punct de vedere clinic s-au descris patru forme de sindroame extrapiramidale : parkinsonismul, acatisia, reacțiile distonice acute și diskineziile tardive. Evoluția și severitatea tipurilor amintite sînt diferite. Astfel, în timp ce simptomele distonice și de acatisie pot să crească și să scadă în intensitate, parkinsonismul și diskinezia tardivă au o evoluție mult mai continuă. S-a stabilit că la aproximativ 25% din bolnavii psihici care primesc preparate neuroleptice, se dezvoltă în cursul tratamentului sindroame extrapiramidale (Crane și Naranjo, 1971). În afară de diskinezia tardivă care este absentă în toate stadiile de somn, celelalte sindroame persistă în primul stadiu (Villeneuve și colab., 1973).

1) *Parkinsonismul* se dezvoltă, în general, la cîteva săptămîni sau luni de la începutul tratamentului cu neuroleptice, la un procentaj de 10% din cazuri (Crane, 1970). Poate însă să apară mai devreme dacă pacienții au început un tratament cu doze mari sau sînt biologic sensibili. La cele mai multe cazuri simptomatologia parkinsoniană cedează în cîteva zile de la întreruperea tratamentului neuroleptic (Crane, 1972). Uneori parkinsonismul medicamentos cedează spontan la 6—8 săptămîni de la debut, în afara oricărui tratament antiparkinsonian. Rareori rămîne cîteva luni după oprirea tratamentului neuroleptic (Klawans și colab., 1973). În rare cazuri parkinsonismul fenotiazinic se poate asocia la un moment dat cu diskinezii tardive (Fann și Lake, 1974).

2) *Acatisia* este un sindrom clinic în care bolnavii simt nevoia unei activități continue. Astfel, nu au răbdare să stea, sînt hiperactivi, în continuă agitație, neliniște motorie etc. Van Putten (1974) a găsit acatisie la 45% din pacienții care primeau neuroleptice. Deși poate apare repede, acatisia de obicei se dezvoltă la cîteva săptămîni sau luni de la începutul tratamentului neuroleptic. De cele mai multe ori este în combinație cu parkinsonismul însă poate apare și singură (Van Putten, 1974). Acatisia este prezentă mai ales la pacienții care iau neurolepticele cele mai active și este direct proporțională cu dozele administrate.

3) *Reacțiile distonice acute* se caracterizează prin contracții tonice anormale, prelungite, mai ales la cap și gît. Poate afecta maseterii și astfel

împiedică masticația. Uneori se manifestă prin torticolis sau retrocolis, prin protruzia limbii, crize oculogire etc. Rareori afectează membrele. Reacțiile distonice apar brusc și au un tablou dramatic. Cea mai mare parte a reacțiilor distonice apar în primele 72 ore de la începutul tratamentului neuroleptic. Apar mai frecvent la copii și adulți tineri, în special bărbați (Ayd, 1973). Incidența reacțiilor distonice acute crește la cazuri cu hipoparatiroidism, deshidratare și alte boli generale (Chase, 1972).

4) *Diskineziile tardive,* descrise de Schmidt și Jarcho (1966), sînt considerate de Crane (1973) ca fiind fenomene iatrogene în cursul tratamentului neuroleptic. După opinia lui Kazamatsuri și colab. (1972), diskineziile tardive apar în 15—25% din cazurile care erau sub tratament îndelungat cu preparate antipsihotice. Deosebit de importantă este constatarea lui Klawans și colab. (1974) și anume că diskineziile tardive pot apare în cursul tratamentului cu fenotiazine și la bolnavii nepsihotici și nespitalizați. Cele mai comune semne sînt mișcările involuntare buco-lingo-masticatorii, la care se pot asocia uneori mișcări de legănare a corpului și chiar mișcări balistice ale membrelor. La adulți, aceste fenomene pot apare după săptămîni sau luni de la debutul terapiei neuroleptice, însă, de obicei, sînt asociate unui tratament neuroleptic îndelungat. Pot de asemenea să apară cînd tratamentul neuroleptic este întrerupt sau dozele sînt reduse. Apar mult mai frecvent la femeile în vîrstă, în special la cele cu afecțiuni cerebrale preexistente.

11.3.2. ASPECTE FIZIOPATOLOGIE

Sindroamele extrapiramidale induse de neuroleptice apar în funcție de sensibilitatea biologică, leziuni cerebrale anterioare, structura moleculară a neurolepticelor, doze, vîrstă, sex și durata tratamentului (Ayd, 1973). Cu privire la structura moleculară, neurolepticele care produc cele mai frecvente sindroame extrapiramidale sînt : derivații de fenotiazină cu catenă laterală aminoalchilică (clordelazin, levomepromazin etc.), derivații properazinici de fenotiazină (trifluoperazin, tioproperazin, flufenazin etc.), derivații tioxantinici (clorprotixen etc.) ; derivații de butirofenone (haloperidol, dehidrobenzperidol etc.).

Din punct de vedere fiziopatologic sindroamele extrapiramidale asociate terapiei cu neuroleptice sînt produse prin efectele antidopaminergice ale acestor preparate (Chase, 1972). Efectele antidopaminergice ale neurolepticelor se datoresc blocării receptorilor DA din striat. După opinia lui Klawans (1973) diskineziile tardive apar ca o consecință a „hipersensibilității de denervare" care apare la nivelul receptorilor dopaminergici din striat. Concomitent se produce și o scădere a activității colinergice din striat (Klawans și Rubovits, 1974). Această „hipersensibilitate de denervare" apare ca o consecință a blocării unei părți din receptorii dopaminergici cu creșterea sensibilității la DA a restului receptorilor. Cunoscîndu-se faptul că fenotiazinele au, în grade diferite, o potențialitate dublă, anticolinergică și antidopaminergică, se poate explica gradul diferit în care preparatele amintite produc sindroame extrapiramidale. Unele neuroleptice (flufenazin etc.) în doze mari produc rareori sindroame extrapiramidale. Acest fapt se poate explica prin acțiunea anticolinergică mai puternică, decît cea antidopaminergică la doze înalte (Donlon și Stenson, 1976). Capacitatea paradoxală a preparatelor neuroleptice de a produce în același timp parkinsonism și diskinezii poate reflecta posibilitățile lor potențiale de a deprima (prin blocarea receptorilor dopaminergici) și de a crește (prin accelerarea sintezei și eliberării de DA) transmisia dopaminergică (Snyder și colab., 1974).

Studii neuropatologice făcute la bolnavii care au decedat și care au primit un tratament antipsihotic îndelungat nu au evidențiat modificări histologice specifice diskineziilor tardive (Hunter și colab., 1968). Totuși Christensen și colab. (1970), au remarcat degenerări celulare în substanța neagră și glioză în trunchiul cerebral.

11.3.3. TRATAMENTUL SINDROAMELOR EXTRAPIRAMIDALE

Tratamentul sindroamelor extrapiramidale secundare administrării neurolepticelor va trebui diferențiat în raport de aspectul lor clinic.

Parkinsonismul va putea fi tratat fie cu L-DOPA, fie cu preparate care cresc activitatea dopaminergică (amantadină), fie cu substanțe anticolinergice (Fann și colab., 1975). Totuși trebuie menționat faptul că L-DOPA are o eficacitate limitată (Danlon și Stenson, 1976).

Reacțiile distonice răspund foarte bine la preparate antihistaminice (Romergan, Benadryl etc.) și la diazepam.

Acatisia, cu cît debutează la o vîrstă mai înaintată, cu atît este mai rezistentă la tratament. Se folosesc, cu bune rezultate, diazepamul și doze mici de hipnotice.

Încercările de a corecta dezechilibrul dintre activitatea colinergică și cea dopaminergică la cazurile cu diskinezii tardive prin administrare de substanțe depletoare de DA, agenți blocanți de DA, sau agenți competitivi cu DA sînt ineficiente (Paulson, 1975; Donlon și Stenson, 1976). În plus, L-DOPA și preparatele antiparkinsoniene pot agrava diskineziile tardive. Singura soluție cunoscută este întreruperea periodică a neurolepticelor, care în cel mai bun caz poate limita dezvoltarea diskineziilor tardive (Crane, 1972). Physostigmina a îmbunătățit tranzitor diskineziile tardive în unele studii (Fann și colab., 1974), însă nu a avut nici un efect în altele (Tarsy și colab., 1974). Deoarece physostigmina are efecte tranzitorii și poate produce efecte secundare s-a încercat administrarea pe cale orală a preparatelor de colină. În acest sens s-a putut demonstra că o parte din colina administrată oral în doze mari este convertită în acetilcolină de către creier (Cohen și Wurtman, 1975).

Cu privire la eficacitatea asocierii de la început a neurolepticelor cu preparate antiparkinsoniene, părerile autorilor sînt împărțite. Astfel, Dimascio (1971) și Paulson (1975) consideră că antiparkinsonienele previn în mică măsură apariția sindroamelor extrapiramidale din cursul terapiei cu neuroleptice. Pe de altă parte însă, Fann și colab. (1975) și Donlon și Stenson (1976) cred că asocierea, de la început, a antiparkinsonienelor la terapia neuroleptică poate constitui o măsură profilactică în foarte multe cazuri. Totuși, Fann și colab. (1975) este de părere că antiparkinsonienele nu trebuie să fie asociate în mod obișnuit la toate neurolepticele. Este preferabil ca aceste antiparkinsoniene să se asocieze numai în momentul apariției primelor semne extrapiramidale (mai ales de tip parkinsonian, unde eficacitatea este mai mare) și apoi să se întrerupă după 4—6 săptămîni.

11.4. COREEA CRONICĂ (BOALA HUNTINGTON)

11.4.1. DEFINIȚIE ȘI FORME CLINICE

Boala Huntington este o afecțiune ereditară a sistemului nervos central, cu transmisie dominantă autosomală, și cu degenerarea în special a neuronilor din ganglionii bazali, scoarța cerebrală și cerebel.

Se disting două tipuri : a) boala Huntington, cu debut în a 4-a sau a 5-a decadă de vîrstă, care se caracterizează prin mișcări involuntare coreiforme și demență progresivă (forma adultă) ; b) boala Huntington, cu debut în prima sau a doua decadă de vîrstă, care se caracterizează prin hipertonie musculară și bradikinezie (forma akinetică-rigidă, forma juvenilă, tipul Westphal). Forma akinetică-rigidă este prezentă ocazional la vîrsta adultă (Denhurst și Oliver, 1970).

11.4.2. ASPECTE NEUROCHIMICE ȘI NEUROFARMACOLOGICE

1) *Sistemul colinergic.* Studiindu-se țesutul cerebral post-mortem, s-a putut demonstra o scădere semnificativă (aproximativ 50%) a activității colinacetiltransferazei, cu păstrarea în limite normale a activității acetilcolinesterazei în corpul striat al cazurilor cu boală Huntington (Bird și Iversen, 1974 ; Stahl și Swanson, 1974). Studii recente au pus în evidență o scădere a numărului receptorilor sinaptici de tip muscarinic în nucleul caudat, putamen și globul palid, sugerînd că neuronii care primesc influxuri colinergice sînt degenerați (Enna și colab., 1976 ; Wastek și colab., 1976). În unele cazuri receptorii muscarinici au fost găsiți în număr normal (Enna și colab., 1976). Se consideră totuși că activitatea sistemului colinergic este scăzută în coreea cronică.

2) *Sistemul catecolaminergic și serotoninergic.* Bernheimer și colab. (1973) au demonstrat existența unui deficit dopaminic în coreea cronică, cu deosebire în nucleul caudat. Studii asupra nivelului metaboliților monoaminici din lichidul cefalorahidian au arătat o scădere a acidului homovanilic (Chase și colab., 1972 ; Curzon și colab., 1972). Valori normale ale acidului homovanilic în lichidul cefalorahidian au fost găsite de Yates și colab. (1973) și de McLellan și colab. (1974). Valorile lichidiene ale acidului 5-hidroxi-indolacetic (metabolit al serotoninei) au fost găsite în limite normale de cei mai mulți autori (Chase și colab., 1972 ; Curzon și colab., 1972 ; Yates și colab., 1973 ; McLellan și colab., 1974). Pînă în prezent nici un studiu nu a adus elemente sigure ale intervenției sistemului serotoninergic în fiziopatologia bolii Huntington (Chase și colab., 1972 ; Tourian, 1972). Cu toate acestea, administrarea de 5-hidroxitriptofan, un precursor de serotonină, a înrăutățit simptomatologia coreiformă a bolnavilor cu coree cronică (Lee și colab., 1968).

3) *Sistemul GABA-ergic.* În foarte multe laboratoare s-a demonstrat că activitatea decarboxilazei acidului glutamic, enzima care convertește acidul glutamic în GABA, este redusă semnificativ în nucleul caudat, putamen, globul palid, substanța neagră și nucleul dințat din cerebel (McGeer și colab., 1973 ; Bird și colab ., 1973 ; Urquhard și colab., 1975). În ciuda scă-

derii cantității de GABA în creierul cazurilor cu coree cronică, capacitatea receptorilor GABA-ergici este nemodificată (Enna și colab., 1976).

În boala Parkinson calea dopaminergică nigrostriată este distrusă, în timp ce neuronii striați pe care această cale se proiectează sînt normali. În boala Huntington, din contră, calea strionigrică GABA-ergică este deficitară (leziuni ale neuronilor GABA-ergici din striat), cu menținerea intactă a neuronilor din substanța neagră. Astfel, din punct de vedere farmacologic, boala Parkinson este imaginea în oglindă a bolii Huntington. Cu alte cuvinte, dacă boala Parkinson este rezultatul unei hiperactivități colinergice, boala Huntington rezultă dintr-o hiperactivitate dopaminergică. Acest aspect rezultă și din faptul că preparatele care interferează cu mecanismele dopaminergice, cum ar fi rezerpina, fenotiazinicele sau butirofenonele accentuează akinezia, însă sînt efective în suprimarea mișcărilor hiperkinetice din boala Huntington.

11.4.3. TRATAMENTUL BOLII HUNTINGTON

Considerațiile fiziopatologice făcute mai sus ne permit să sugerăm unele posibilități terapeutice.

În momentul de față preparatele de elecție în tratamentul coreei cronice sînt fenotiazinicele și butirofenonele (Bruyn, 1962; Cohen, 1962). Dalen (1973) a folosit carbonatul de litiu ca preparat adjuvant, în combinație cu haloperidol și a obținut bune rezultate. Aceste rezultate nu au fost confirmate de Leonard și colab. (1974).

Administrarea parenterală de physostigmină a produs efecte favorabile în unele cercetări (Klawans și Rubovits, 1972), dar nu a realizat nici o îmbunătățire în altele (Tarsy și colab., 1974). Rezultatele echivoce pot fi explicate prin faptul că majoritatea cazurilor cu boala Huntington au un număr scăzut de receptori muscarinici în creier (Enna și colab., 1976). Un regim bogat în colină poate produce creșterea concentrației de acetilcolină din creier (Cohen și Wurtman, 1976).

Loeb și colab. (1976) au obținut rezultate favorabile, tratînd coreea Huntington cu L-DOPA. Se pare că răspunsul favorabil la L-DOPA se realizează la cazurile unde concentrația de acid homovanilic din lichidul cefalorahidian este scăzută.

Plecîndu-se de la observația, în conformitate cu care GABA este scăzut în creierul bolnavilor cu coree cronică (Perry și colab., 1973), s-a încercat apoi tratamentul acestei afecțiuni cu preparate de GABA. Întrucît GABA pătrunde prin bariera hematoencefalică în cantități foarte mici, nu s-au obținut rezultate favorabile cu astfel de preparate (Barbeau, 1973). S-au încercat de asemenea preparate care activează sistemul GABA-ergic (acid imidazol-4-acetic, acid dipropylacetic). Nici cu aceste preparate nu s-au obținut rezultate favorabile (Shoulson și colab., 1975; Shoulson și colab., 1976). Alte preparate derivate de GABA (Lioresal, Buronil) nu au dat rezultatele scontate (Barbeau, 1973; Mattson și Boman, 1974).

Methysergidul, un antagonist al serotoninei, nu a produs îmbunătățirea simptomatologiei bolnavilor cu coree cronică (Klawans și colab., 1972).

11.5. ALTE SINDROAME EXTRAPIRAMIDALE

11.5.1. TREMORUL ESENȚIAL

Este o afecțiune a sistemului nervos care se caracterizează printr-un tremor postural care poate interesa orice parte a corpului, însă de obicei este mai frecvent și mai evident la membrele superioare. Poate apare în orice decadă de vîrstă și progresează lent odată cu trecerea anilor. Marshall (1962) consideră tremorul esențial ca o accentuare a tremorului fiziologic. Cei mai mulți autori consideră tremorul esențial ca o entitate clinică monosimptomatică, însă un număr de bolnavi cu această afecțiune prezintă semne clinice în plus (Critchley, 1972). După opinia lui Ashenhurst (1973) tremorul esențial poate fi manifestarea esențială a unui număr mare de tulburări ale sistemului nervos central. Tratamentul de elecție al tremorului esențial este propranololul, un betaadrenergic blocant, care se administrează în doze de 120 mg/zi. Acest tratament a fost introdus de Winkler și Young (1971), iar eficacitatea sa a fost confirmată de mai mulți autori (Murray, 1972 ; 1976 ; Dupont și colab., 1973 ; Tolosa și Loewenson, 1975 ; Teravainen și colab., 1976). Folosirea propranololului în tratamentul altor tipuri de tremor (inclusiv cel parkinsonian), cît și a altor diskinezii nu a dat rezultate satisfăcătoare.

11.5.2. DISTONIA DE TORSIUNE ȘI TORTICOLISUL SPASMODIC

Distonia de torsiune este o afecțiune rară a sistemului nervos central care se caracterizează prin mișcări involuntare distonice și prin torsiuni posturale foarte accentuate. Caracterul ereditar, cu transmisie autosomală, nu a fost pus în evidență la toate cazurile. Debutul este în aproximativ 60% din cazuri înainte de vîrsta de 15 ani (Eldridge, 1970 ; Marsden și Harrison, 1974). Din punct de vedere neurochimic, nu dispunem încă de rezultate convingătoare. Dacă Chase (1970) a raportat prezența unei concentrații scăzute de acid hemovanilic în lichidul cefalorahidian, Marsden și Harrison (1974) au găsit din contră, valori normale ale aceluiași metabolit. Acidul 5-hidroxiindolacetic era în limite normale în cele două studii amintite. Pe de altă parte, Wooten și colab. (1973) au pus în evidență la cazurile cu distonii de torsiune o creștere a activității plasmatice a dopamin-beta-hidroxilazei, care catalizează conversia DA și NA. Deși Coleman (1970) și Winkelmann (1975) au publicat rezultate satisfăcătoare în tratamentul distoniei de torsiune cu L-DOPA, totuși Barrett și colab. (1970) și Mandell (1970) au atras atenția că L-DOPA poate îmbunătăți postura distonică, însă accentuează distonia dinamică. Literatura este în controversă cu privire la efectele apomorfinei, haloperidolului sau amantadinei (Parkes și colab., 1971 ; Marsden și Harrison, 1974).

Torticolisul spasmodic are de cele mai multe ori cauze organice neurologice în diverse zone ale creierului (Tarlov, 1970). Gillbert (1972) a tratat, cu bune rezultate, torticolisul spasmodic, folosind amantadină și haloperidol. Simptomele distonice ale copiilor au reacționat favorabil la carbamazepină (Tegretol, Stazepin). În acest sens se administează între 300 și 1 200 mg/zi (Geller și colab., 1974).

Tratamentul neurochirurgical este tratamentul de elecție în distonia de torsiune. Astfel, prin intervenții stereotaxice talamice și/sau palidale, s-au obținut rezultate favorabile pînă la 75% din cazuri (Cooper, 1970 ; Mundinger și colab. 1970 ; Arseni și colab., 1973).

11.5.3. ATETOZA

Este o afecțiune rară a sistemului nervos central care se întîlnește numai la copii și se caracterizează prin mișcări involuntare de tip atetozic. Mișcările atetozice pot fi întîlnite mai frecvent sub forma complexului coreoatetozic și în alte afecțiuni. Rosenthal și colab. (1972) au publicat rezultate favorabile ale aplicării tratamentului cu L-DOPA. Aceste rezultate nu au fost însă obținute de alți autori (Barbeau, 1968 ; Parkes și colab., 1971). Kato și Araki (1969) au obținut bune rezultate în tratamentul coreoatetozei cu carbamazepină, fie singură, fie în combinație cu fenobarbital și fenitoin.

11.5.4. HEMIBALISMUL

Este o afecțiune care apare de obicei după accidente vasculare cerebrale care interesează nucleul subtalamic (nucleul lui Luys) sau conexiunile acestuia și se caracterizează prin mișcări involuntare de o extremă violență (Meyers, 1968). După opinia lui Klawans și colab. (1976), hemibalismul este o consecință a creșterii sintezei și eliberării presinaptice de DA, în contrast cu coreea cronică, care apare ca rezultat al creșterii răspunsului receptorilor dopaminergici la o cantitate normală de DA. În hemibalism, substanța neagră este integră. Rezultatele cele mai bune au fost obținute prin administrarea neurolepticelor, în special haloperidol (Klawans și colab., 1976). După opinia lui Tsubokawa și Moriyasu (1975), palidotomia laterală poate înlătura mișcările hemibalice.

11.5.5. BOALA TICURILOR (BOALA GILL DE LA TOURETTE)

Este o afecțiune a sistemului nervos central care se caracterizează prin prezența unor ticuri multiple la toate segmentele, inclusiv față și printr-o simptomatologie vocală dominată de tulburări în articularea cuvintelor, coprolalie și ecolalie (Abuzzahab și Anderson, 1973). Din punct de vedere neurochimic se pare că boala ticurilor ar fi rezultatul unei hiperactivități a sistemului dopaminergic din striat (Snyder și colab., 1970). Această afecțiune răspunde favorabil la haloperidol (Messiha și colab., 1971 ; Moldofsky și colab., 1974).

12. TRATAMENTUL BOLILOR VASCULARE CEREBRALE

Terapia bolilor vasculare cerebrale continuă să fie un prilej de discuții, datorită, pe de o parte, lipsei unei concepții unitare asupra fiziologiei și fiziopatologiei circulației cerebrale și asupra patogeniei diverselor forme clinice, iar pe de altă parte, din cauza aspectelor contradictorii cu privire la eficacitatea diverselor substanțe medicamentoase asupra circulației, metabolismului și edemului cerebral.

12.1. FARMACODINAMIA CIRCULAȚIEI CEREBRALE

Aspectul dinamic sub care este privită astăzi circulația cerebrală aruncă o lumină nouă și asupra farmacodinamiei acestui sector al circulației generale și implicit asupra terapiei bolilor vasculare cerebrale (BVC). Efectele unui drog asupra circulației cerebrale pot fi evaluate în ultimă instanță, în raport cu modificările induse de drogul respectiv asupra debitului sanguin cerebral (DSC). Cunoscînd faptul că DSC este, în anumite limite, direct proporțional cu presiunea de perfuzie a creierului, invers proporțional cu rezistența vasculară și se află permanent sub influența altor factori (presiunea arterială a CO_2, pH-extracelular, tensiunea tisulară a O_2, autoreglarea sistemului nervos autonom etc.), ne putem da seama de greutatea interpretării efectelor drogurilor asupra circulației cerebrale.

Dificultatea interpretării rezultatelor obținute prin acțiunea drogurilor vasoactive asupra circulației cerebrale este legată în primul rînd de următoarele două condiții : a) circulația cerebrală se realizează într-un organ ce plutește într-o cutie ermetic închisă, astfel încît, în raport și de presiunea intracraniană, DSC nu se poate modifica nelimitat ; b) circulația cerebrală dispune de un sistem propriu de reglare, care îi conferă o homeostazie evidentă, greu de influențat. Acestor două condiții esențiale, li se adaugă altele, legate de jocul uneori aleator, dintre efectele locale (circulația cerebrală) și generale (circulația sistemică) ale drogurilor vasoactive.

Modificînd și întregind datele prezentate de Lazorthes (1961) putem astfel sintetiza condițiile generale și particulare în care se realizează farmacodinamia circulației cerebrale (Pascu, 1970) : a) răspunsul local vascular se găsește sub influența reactivității întregului sistem circulator ; b) arterele cerebrale se găsesc permanent într-o stare de dilatare tonică ; c) fiecare teritoriu vascular cerebral are sensibilitatea sa particulară la acțiunea drogurilor ; d) răspunsul local cerebral este dependent de mai multe mecanisme, care se condiționează reciproc, dintre care răspunsul activ și modificările pasive determinate de acțiunea drogurilor asupra rezistenței vasculare sînt cele mai importante ; e) efectele locale ale unui preparat nu sînt strict conforme cu proprietățile sale globale, fie că nu au aceeași intensitate, fie că uneori nu au nici același sens ; f) efectul indirect asupra sistemului vascular este, în general, invers efectului farmacodinamic direct (un drog cu acțiune hipotensoare induce și vasodilatație) ; g) mecanisme metabolice se adaugă precedentelor condiții întrucît preparatele vasoactive posedă, fie proprietăți hipermetabolizante cu potențialitate vasodilatatoare, fie proprietăți hipermetabolizante cu potențialitate vasoconstrictoare ; h) veritabila acțiune vasoactivă locală a unui drog este dificil de evaluat, deoarece circulația cerebrală este foarte greu de izolat de cea generală, iar posibilitatea de a administra drogul local se poate face numai în condiții nefiziologice ; i) sistemul nervos central și cel vascular la om sînt mai complexe ca la animalele de experiență, de unde și greutatea transpunerii rezultatelor obținute experimental.

Aprecierea efectelor drogurilor asupra circulației cerebrale trebuie să țină seama și de modificările patologice ale sistemului vascular (în primul rînd de ateroscleroză), căci în astfel de condiții reactivitatea față de preparatele vasoactive este mult modificată. Frolkis (1968) a putut demonstra că modificările tensiunii arteriale la bătrîni se produc la doze mai mici de substanțe vasoactive, deoarece receptorii vasculari devin din ce în ce mai sensibili, odată cu înaintarea în vîrstă.

Un preparat cu efecte ideale asupra circulației cerebrale trebuie să fie acela care să aibă o acțiune vasomotoare cerebrală, o acțiune hemodinamică generală și o acțiune metabolică a căror rezultantă să fie restaurarea DSC în teritoriile arteriale ischemice.

Datele de farmacodinamie a circulației cerebrale care vor fi prezentate se vor limita la cele obținute în ultimii 15 ani, întrucît lucrările lui Lassen (1959), Sokoloff (1959) și Lazorthes (1961) au trecut în revistă rezultatele pînă în anul 1960.

12.1.1. SUBSTANȚE VASOACTIVE NATURALE

1) **Electroliții.** Modificările compoziției electrolitice a sîngelui nu influențează DSC, deoarece bariera hematoencefalică menține o homeostazie evidentă a lichidului extracelular cerebral, inclusiv a LCR-ului (Woodbury și colab., 1971). Orice schimbare a compoziției ionice a lichidului extracelular influențează tonusul vascular și implicit DSC. Permeabilitatea mare a K^+ a atras atenția asupra acestui ion. Efectul vasodilatator al K^+ a fost dealtfel dovedit, accentuîndu-se rolul acestuia în ajustarea DSC local prin adiționarea la efectul ionului H^+ (Baldy-Moulinier, 1972; Kuschinsky și colab., 1972).

2) **Substanțe naturale biologic active.** Generlizînd rezultatele obținute de Fieschi și colab. (1969) cu privire la acțiunea CO_2 asupra reactivității cerebrovasculare, putem stabili că modificările DSC la acțiunea substanțelor vasoactive pot fi: omogene și constante, heterogene și paradoxale sau chiar pot lipsi (Pascu, 1970).

a) *Adrenalina* administrată intravenos sau intracarotidian nu a produs modificări semnificative ale DSC (Olesen, 1972). Totuși, adrenalina aplicată direct pe arteriolele piale induce totuși vasoconstricție (Wahl și colab., 1972).

b) *Noradrenalina* administrată intravenos sau intracarotidian, fie că nu a produs modificări semnificative (Greenfield și colab., 1968), fie că a indus scăderea DSC (Ekstrom-Jodal și colab., 1974). Aplicarea directă a noradrenalinei pe arteriolele piale a produs o vasoconstricție dependentă de concentrația soluției aplicate (Wahl și colab., 1972).

c) *Angiotensina* nu a modificat DSC nici prin administrarea intravenoasă și nici prin administrare intracarotidiană (Olesen, 1972).

d) *Dopamina*, precursor al noradrenalinei și cu efecte directe asupra unor receptori specifici a produs în doze mici și într-o primă fază scăderea DSC, iar în doze mari o creștere prelungită a DSC (Von Essen, 1974).

e) *Acetilcolina* nu a produs nici o modificare a DSC, nici prin administrare intravenoasă și nici prin administrare intraarterială (Gottstein, 1962).

f) *Serotonina* a făcut obiectul unor studii importante în ultimii ani. Cele mai multe experiențe au dovedit că serotonina produce o scădere a DSC (Welch și colab., 1973). Aplicarea locală, cît și injectarea cisternală a serotoninei au produs contracția arterelor de la baza creierului și a arteriolelor piale (Fraser și colab., 1970).

g) *Histamina* nu a indus nici o modificare a DSC în experiențele lui Olesen și Skinhøj (1971). Cu toate că histamina produce vasodilatație cerebrală, efectul ei asupra DSC este micșorat de hipotensiunea care apare concomitent (Handa și colab., 1966).

h) *Bradikinina* administrată intravenos a produs reducerea timpului de circulație intracerebrală și mărirea diametrului arterelor, efecte care ar indica indirect creșterea DSC (Erikson și Lodin, 1967).

i) *Vasopresina*, ca și bradikinina, a indus reducerea timpului de circulație cerebrală și dilatare arterială (Aronsen și Nylander, 1966).

j) *Prostaglandinele* au fost studiate numai în cîteva lucrări. Dacă Steiner și colab. (1972) nu au obținut nici o modificare a DSC, după administrare de prostaglandină E_1, Yamamoto și colab. (1972) au remarcat, din contră, o scădere evidentă a DSC, după administrarea aceluiași tip de prostaglandină. Denton și colab. (1972) au demonstrat că prostaglandina $F_{2\text{alfa}}$ a mărit rezistența cerebrovasculară la cîine și maimuță, în timp ce prostaglandina E_1, din contră, a scăzut-o numai la cîine.

k) *Compușii adenozinici* (ATP și AMP), administrați intravenos, nu au modificat DSC, în timp ce intracarotidian a produs o creștere ușoară a DSC (Buyniski și Rapela, 1969).

l) *Acidul gama-aminobutiric* pare că mărește DSC, însă această acțiune este anulată repede de efectele sale inhibitoii asupra sistemului nervos central (Laborit și colab., 1965).

12.1.2. SUBSTANȚE CU ACȚIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS AUTONOM

1) **Substanțe stimulante ale receptorilor adrenergici.** a) *Stimulentele receptorilor alfa-adrenergici*, de tipul metaraminolului nu au efecte asupra DSC (Paulson, 1970).

b) *Stimulantele receptorilor beta-adrenergici*, de tipul isoprenalinei, administrate intravenos, au indus în experiențele lui James și colab. (1971) creșterea DSC, în timp ce Heiss (1973) a remarcat, din contră, scăderea DSC. Un fapt care poate explica rezultatele controversate obținute, a fost evidențiat de Seylaz și colab. (1973), în conformitate cu care, în arborele vascular cerebral, există o reactivitate segmentară diferită la acțiunea stimulantelor receptorilor betaadrenergici.

2) **Substanțe blocante ale receptorilor adrenergici.** a) *Blocantele receptorilor alfa-adrenergici*, de tipul phenoxybenzaminei, clonidinei sau phentolaminei, au dat rezultate controversate. Astfel, după Skinhøj (1972), aceste preparate nu au efecte semnificative asupra DSC. Pe de altă parte, Kawamura și colab. (1974) și Fraser și colab. (1971) au demonstrat că preparatele amintite reduc tonusul vasoconstrictor al arterelor cerebrale. Alte blocante ale alfa-receptorilor și care au făcut obiectul mai multor studii, sînt alcaloizii extrași din secara cornută (dihidroergotoxina). În unele studii dihidroergotoxina nu a produs modificări ale DSC (McHenry și colab., 1971), în timp ce în altele a indus o creștere a DSC (Szewczykowski și colab., 1970).

b) *Blocantele receptorilor beta-adrenergici*, de tipul propranololului, administrate intravenos sau intracarotidian, nu au produs nici o modificare a DSC în unele experiențe (Waltz și colab., 1971), însă a indus o scădere a acestuia în altele (Meyer și colab., 1974). Administrarea concomitentă a blocantelor receptorilor alfa- şi beta-adrenergici nu a modificat în nici un sens DSC (Meyer şi colab., 1976).

3) **Substanţele antiadrenergice** cu acţiune de golire a noradrenalinei din depozitele naturale, de tipul rezerpinei, nu au indus nici o modificare asupra DSC (Gottstein, 1962).

4) **Substanţele parasimpaticomimetice şi parasimpaticolitice.** Nicotina, ca dealtfel şi neostigmina, administrate intravenos, nu au produs modificări asupra DSC (Hamaguchi şi colab., 1965). În timp ce ezerina a accentuat efectul vasodilatator al CO_2 inhalat (Rovere şi colab., 1973), atropina a blocat acelaşi efect (Kawamura şi colab., 1975). Atropina a blocat, de asemenea, şi efectul vasodilatator al encefabolului injectat în artera vertebrală (Stoica şi colab., 1973). Pe de altă parte, scopolamina a restaurat autoreglarea în zonele ischemice (Ott şi colab., 1975).

5) **Substanţele cu acţiune blocantă ganglionară,** de tipul hexametoniului, trimetaphanului şi pendiomidului s-au dovedit fără efecte asupra DSC (Skinhøj şi colab., 1970).

12.1.3. SUBSTANŢE VASOACTIVE CU ACŢIUNE DIRECTĂ

1) *Papaverina*, un drog considerat ca unul dintre cele mai eficace vasodilatatoare cerebrale, a constituit obiectul de studiu al multor cercetători. Administrată intravenos sau intracarotidian, papaverina a produs, în unele studii, creşterea DSC (Meyer şi colab., 1965), iar în altele, din contră, o scădere a DSC mediu (Olesen şi Paulson, 1971). Dacă McHenry şi colab. (1970) consideră că papaverina măreşte DSC atît în ariile cerebrale sănătoase, cît şi în cele ischemice, Olesen şi Paulson (1971) au demonstrat că DSC creşte în primele arii, însă scade în ultimele.

2) *Hexobendina şi ciclospasmolul* au produs, fiecare în parte, după administrare intravenoasă, o creştere a DSC (Heiss, 1973).

3) *Xantinele, acidul nicotinic şi derivatele lor* au fost cercetate în multe studii. Astfel teofilina administrată intravenos a indus o scădere a DSC (Gottstein, 1962). Acţiunea sa vasoconstrictoare a fost, de asemenea, demonstrată şi în administrare intracarotidiană, în doze mici (Gottstein şi Paulson, 1972). Skinhøj şi Paulson (1970) consideră că teofilina produce o scădere a DSC în ariile sănătoase şi induce pasiv creşterea DSC în ariile ischemice. În administrare intravenoasă, acidul nicotinic a produs o creştere a DSC (Anderson şi Kubicek, 1971). Derivatul cel mai cercetat a fost nicotinatul de xantină (complamin) care injectat intravenos a produs, fie o creştere nesemnificativă a DSC (Hermann, 1968), fie nu a realizat nici o modificare a acestuia (Gottstein şi Held, 1967).

4) *Nitriţii, piridamolul şi betahistina hidroclorică*, în ciuda unor nete efecte coronarodilatatoare, s-au comportat diferit asupra circulaţiei cerebrale. Astfel, nitritul de sodiu administrat intravenos a produs o creştere de scurtă durată a DSC (Solti şi colab., 1963). Piridamolul, pe de altă parte, s-a dovedit fără efecte asupra DSC (Hamaguchi şi colab., 1965). Betahistina hidroclorică, cu structură şi proprietăţi asemănătoare histaminei, a produs, în administrare intravenoasă, o creştere a DSC (Anderson şi Kubicek, 1971). Pe cale orală, betahistina a indus o creştere în 63% din ariile în care s-a determinat DSC (Meyer şi colab., 1974).

12.1.4. SUBSTANȚE STIMULANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Analepticele, de tipul pentetrazolului, stricninei sau bemegridului au indus o creștere marcată a DSC numai în condițiile în care aceste substanțe au produs crize convulsive (Plum și colab., 1968).

12.1.5. SUBSTANȚE DEPRESOARE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

1) *Anestezicele generale.* Aproape toate anestezicele generale măresc DSC în ciuda faptului că consumul de O_2 al țesutului cerebral se reduce. Această disociație se explică prin faptul că anestezicele generale produc o scădere a metabolismului cerebral și concomitent acționează direct asupra vaselor cerebrale, realizînd creșterea DSC. Raportul dintre DSC și consumul de O_2 crește odată cu gradul de profunzime al anesteziei (Wollman și colab., 1969). Vasodilatația pe care o produc anestezicele generale poate induce fenomenul de furt „intracerebral", cu scăderea DSC în zonele ischemice, motiv pentru care sînt periculoase în BVC și nu au intrat în arsenalul terapeutic.

2) *Barbituricele și alcoolul etilic.* Toate barbituricele scad DSC și consumul de O_2 al creierului, ambii parametri în proporții aproximativ egale (Bés și colab., 1971). Cu toate aceste acțiuni, barbituricele au efecte protectoare asupra instalării infarctelor cerebrale experimentale (Hoff și colab., 1975). Alcoolul etilic produce într-o primă fază creșterea DSC, ca apoi în momentul atingerii dozelor toxice, acest parametru să scadă sub valorile de control (Hadjidimos și colab., 1968).

3) *Neurolepticele și neuroleptanalgezia.* Neurolepticele, de tipul clorpromazinei, clordiazepoxidului sau trifluoperazinei produc o vasodilatație cerebrală (Rosenblum și Zeifach, 1964), însă nu modifică DSC (Alizawa și colab., 1966). Neuroleptanalgezia reprezintă, după Ingvar și Nilsson (1961), o stare în care se diminuă percepția dureroasă și se păstrează conștiința, prin administrarea drogurilor neuroleptice (haloperidol sau droperidol) în combinație cu agenți analgetici (fenoperydina sau fentanylul). Această combinație medicamentoasă a determinat în unele experiențe creșterea DSC (Nilsson și Ingvar, 1965), iar în altele o scădere atît a DSC, cît și a consumului de O_2 (Miechenfelder și Theye, 1971).

12.1.6. SUBSTANȚE CU ACȚIUNE ASUPRA TRANSPORTULUI DE CO_2 ȘI ASUPRA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

1) *Acetazolamida* (inhibitor al anhidrazei carbonice), administrată intravenos, a indus o creștere a DSC (Ehrenreich și colab., 1961), însă pare să nu aibă efecte bune asupra bolnavilor cu infarcte cerebrale, întrucît creșterea DSC se produce numai în zonele sănătoase, cu scăderea acestuia în cele ischemice (Regli și colab., 1971).

2) *THAM* (tris-hidroximetil-aminometan) este cunoscut ca un tampon al CO_2, deoarece în prezența acestuia induce formarea unei baze de amoniu și a ionului bicarbonic. În administrare intravenoasă, THAM a produs scăderea DSC (Meyer și colab., 1962), însă s-a dovedit fără efecte la bolnavii cu infarcte cerebrale (Meyer și colab., 1972).

3) *Bicarbonatul de sodiu*, administrat intravenos, deși realizează o alcalinizare a sîngelui, totuși induce vasodilatație cerebrală, prin penetrarea numai a CO_2 prin bariera hematoencefalică (Meyer și colab., 1961).

12.1.7. AGENȚI OSMOTICI ȘI HIPERVOLEMICI

1) *Soluțiile hipertone* (glucoză, manitol, uree, glicerol) induc creșterea DSC, ca o consecință a scăderii presiunii intracraniene (Goluboff și colab., 1964). Soluțiile hiperosmolare de Na^+ și de K^+ produc, într-o primă fază, o scurtă vasoconstricție cerebrală, urmată de o creștere a DSC (Rapela și colab., 1969). Se pare că glicerolul, care trece prin bariera hematoenefalică poate deveni o sursă de energie pentru metabolismul cerebral (Meyer și colab., 1975).

b) *Soluțiile hipervolemice* (Dextran-40) realizează expansionarea volumului plasmei. Administrate intravenos, induc prin mecanismul de hemodiluție și de favorizare a microcirculației cerebrale o creștere a DSC (Gottstein și Held, 1969). După opinia lui Sundt și colab. (1967), administrarea simultană a soluțiilor de dextran 10% și uree 30% realizează un efect terapeutic mai bun decît fiecare soluție în parte.

12.2. ASPECTE FIZIOPATOLOGICE

Aplicarea unei terapii corecte în bolile vasculare cerebrale presupune cunoașterea aspectelor fiziopatologice cele mai importante.

12.2.1. INSUFICIENȚA CIRCULATORIE CEREBRALĂ

În concepția noastră, toate formele de manifestare ale ischemiei cerebrale, de la cele mai ușoare la cele mai grave sau de la cele acute la cele cronice, au la bază același substrat fiziopatologic : *insuficiența circulatorie cerebrală*. Știut fiind că același mecanism etiopatogenic poate realiza variate aspecte clinice, iar fiecare formă clinică poate fi produsă de multiple mecanisme etiopatogenice vasculare (organice și/sau hemodinamice), noțiunea de insuficiență circulatorie cerebrală cuprinde unitar și dinamic întreaga patologie vasculară cerebrală ischemică (Pascu, 1970). Gradul și întinderea ischemiei variază de la individ la individ în raport cu multiplii factori generali și/sau locali, din care, după opinia noastră, un rol important îl deține capacitatea circulației de supleanță (colaterală) de a compensa scăderile de debit sanguin, apărute pe căile principale de irigație cerebrală (dacă stenozele sau ocluziile arteriale apar postwillisenian, posibilitățile unor compensări, prin circulație colaterală, sînt minime).

Astfel concepută, insuficiența circulatorie cerebrală îmbracă două aspecte de bază : a) insuficiența circulatorie cerebrală cronică, care este produsă în cele mai multe cazuri de ateroscleroza cerebrală, cu sau fără răsunet clinic și este determinată de hipoxie neuronală, cu tendință de accentuare progresivă (ateroscleroza cu debut neurastenic, ateroscleroza cerebrală cu semne neurologice difuze, ateroscleroza cu lacunarism cerebral și sindrom pseudobulbar) ; b) insuficienţa circulatorie cerebrală acută, care este reprezentată de toate atacurile ischemice, cu mare variabilitate în ceea ce priveşte durata, intensitatea şi evoluţia semnelor clinice (atacuri ischemice tranzitorii şi/sau intermitente, atacuri ischemice în evoluţie — progresive sau regresive — atacuri ischemice complete — infarcte cerebrale).

12.2.2. ATACURILE ISCHEMICE TRANZITORII

Atacul ischemic tranzitor poate fi considerat ca o tulburare locală, cu suspendare bruscă şi de scurtă durată a unor funcţii cerebrale. Natura tranzitorie a acestor tulburări poate fi explicată fie prin faptul că factorii determinanţi nu sînt stabilizaţi, fie prin faptul că circulaţia de supleanţă este suficient de eficace pentru a compensa ischemia. Se pare că microemboliile cerebrale de diverse origini (cardiacă, plăci ateromatoase, trombocite aglutinate, colesterol, grăsimi neutre) deţin un rol important în apariţia atacurilor ischemice tranzitorii (Ross Russell, 1968 ; Millikan, 1965). Dintre cauzele care au mai fost descrise amintim : stenozele, tortuozităţile, cudurile şi anomaliile arterelor magistrale cu destinaţie cerebrală, aritmiile cardiace, spondiloza cervicală etc. (Weibel şi Fields, 1965 ; Pascu şi colab., 1970, 1973).

12.2.3. ATACURILE ISCHEMICE COMPLETE (INFARCTELE CEREBRALE)

Cea mai mare parte a infarctelor cerebrale sînt produse de procesele trombo-embolice care determină o stenoză sau o ocluzie acută a arterelor cerebrale. Procesul tromboembolic se dezvoltă cel mai frecvent pe fondul modificărilor aterosclerotice intra- şi/sau extracerebrale (Yates şi Hutchinson, 1961 ; Marshall, 1968). Factorilor locali, vasculari, li se asociază de foarte multe ori factori generali (hipertensiunea arterială, cardiopatii, diabetul zaharat etc.). Un fenomen deosebit de important care apare în multe infarcte cerebrale este paralizia vasculară perifocală. Paralizie vasculară cerebrală înseamnă pierderea autoreglării areterelor cerebrale, a reactivităţii acestora faţă de CO_2 şi a reactivităţii faţă de unele substanţe vasoactive cum ar fi papaverina şi aminofilina (Paulson, 1975). Hiperperfuzarea perifocală („perfuzia de lux") se caracterizează prin conţinutul ridicat de glucoză şi oxigen al sîngelui venos provenit din zona infarctată şi este o consecinţă a acidozei tisulare, ca urmare a acumulărilor de bioxid de carbon şi acid lactic (Lassen, 1966 ; Sundt şi Waltz, 1971).

12.2.4. FURTURILE SANGUINE CEREBRALE

Furtul sanguin cerebral apare cînd segmentul distal al unei artere ocluzionate este perfuzat prin circulaţie colaterală care deviază sîngele din ariile adiacente (Sammartino şi Toole, 1964). Furturile sanguine pot fi extracerebrale (subclavicular, din artera carotidă internă) şi intracerebrale (Labauge şi colab., 1967 ; Fieschi şi colab., 1969). Importanţa furturilor sanguine cerebrale constă în faptul că pot explica apariţia unor fenomene ischemice cerebrale cît şi înrăutăţirea fenomenelor ischemice în timpul tratamentelor cu vasodilatatoare (Olesen și Paulson, 1971 ; Regli și colab., 1971). Furtul cerebral invers (sindromul Robin Hood) a putut fi produs fie prin hiperventilație (Soloway și colab., 1968), fie prin administrare de aminofilină (Paulson, 1970).

12.2.5. SPASMUL ARTERIAL CEREBRAL

În mod obișnuit se vorbește de apariția spasmului arterial cerebral după hemoragiile subarahnoidiene, produse de ruperea unui anevrism cerebral, după traumatisme craniocerebrale și se invocă intervenția acestui factor în etiopatogenia encefalopatiei hipertensive. Patogenia spasmului arterial cerebral nu este încă bine înțeleasă în ciuda unor eforturi de investigație intense. Echlin (1965) a demonstrat că aplicarea directă de sînge proaspăt pe arterele cerebrale produce vasospasm. Această constatare a fost confirmată de mulți autori și acum este deplin acceptat faptul că sîngele extravazat induce instalarea spasmului arterial cerebral (Echlin, 1971 ; Graf și Nibbelink, 1974). Dintre substanțele care sînt incriminate în apariția vasospasmului amintim serotonina (Allen și colab., 1974 ; Simeone și Vinall, 1975), prostaglandinele (Pennink și colab., 1972 ; La Torre și colab., 1974), catecolaminele (Kapp și colab., 1968 ; White și colab., 1975), oxihemoglobina și methemoglobina (Osaka, 1977), cît și kininele, angiotensina și histamina (Sicutieri și colab., 1970). În ciuda unor îndoieli asupra semnificației clinice a spasmului arterial cerebral, noi considerăm că aceasta este o realitate care contribuie, împreună cu alți factori preexistenți sau concomitenți cu debutul hemoragiei subarahnoidiene, la apariția leziunilor ischemice cerebrale, tranzitorii sau permanente, cu aspecte clinice variate (Pascu și colab., 1976).

12.2.6. ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVĂ

Encefalopatia hipertensivă se dezvoltă în următoarele secvențe: a) creșterea brutală a presiunii în arteriolele capilare și venulele cerebrale ; b) pierderea autoreglării circulației cerebrale ; c) creșterea rapidă a debitului sanguin cortical, uneori globală, de cele mai multe ori localizată ; d) creșterea permeabilității cerebrovasculare cu edem cerebral și mici hemoragii, prin ruperea barierei hematoencefalice (Haggendal și Johansson, 1972 ; Lassen și Agnoli, 1972 ; Johansson și colab., 1972 ; Strandgaard și colab., 1974). Dinsdale și colab. (1974) cred că la baza encefalopatiei hipertensive se află tulburarea acută și severă a barierei hematoencefalice cu apariția, fie a vasodilatației pasive, cu microhemoragii, fie a vasoconstricției intense cu microinfarcte corticale, mai ales în zonele de graniță dintre teritoriile arteriale cerebrale.

12.3. TRATAMENTUL PROFILACTIC

Gravitatea BVC, atît prin procentajul mare al mortalității, cît și prin gradul de invaliditate, atrage atenția asupra aplicării unor măsuri profilactice care să vizeze în primul rînd factorii de risc cei mai importanți.

12.3.1. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Riscul de apariţie a BVC în general şi a hemoragiei cerebrale (HC) şi infarctului cerebral (IC), în special, este proporţional cu valorile sistolice şi diastolice ale tensiunii arteriale—TA (Kannel şi colab., 1970). Hipertensiunea arterială reprezintă un factor de risc mai mare pentru HC decît pentru IC (Pascu şi colab., 1977). HC este asociată cu hipertensiunea arterială în proporţie ce variază între 60% şi 75% (Bes şi colab., 1973; Pouyanne şi colab., 1974). IC, de asemenea, se asociază cu hipertensiunea arterială într-o proporţie care oscilează în jurul a 50% (Gautier şi Morelot, 1975).

Tratamentul hipertensiunii arteriale sub control riguros al valorilor TA a dus în mod evident la scăderea morbidităţii şi mortalităţii prin HC şi IC. Astfel, Hodge şi Smirk (1967) au stabilit că tratamentul hipertensiunii arteriale a scăzut procentajul mortalităţii prin BVC de la 35% la 22,5%. Într-un amplu studiu pe 523 de bolnavi cu hipertensiune arterială, Freis (1974) a putut demonstra că tratamentul efectiv al hipertensiunii arteriale a redus procentajul de HC şi IC de la 20% în grupul de control pînă la 7,5% în grupul cu tratament antihipertensiv, ambele grupe fiind peste 60 de ani.

Pe baza datelor prezentate se impune un tratament igieno-dietetic şi medicamentos mai riguros şi o dispensarizare mai eficace a bolnavilor cu hipertensiune arterială, atît la nivelul circumscripţiilor medicale, cît şi la nivelul policlinicilor teritoriale. Scăderea tensiunii arteriale trebuie făcută cu prudenţă, însă cu perseverenţă, pînă la valori cuprinse într-o zonă de „securitate“ în care maxima să nu depăşească 180 mm Hg. Se vor folosi mai ales hipotensoare moderate. În raport de vîrstă este util ca maxima să nu scadă sub 140 mm Hg, ştiut fiind că autoreglarea DSC la hipertensivi se realizează la valori mai înalte ale TA, existînd, în acest fel, pericolul apariţiei fenomenelor ischemice cerebrale, mai ales la bolnavii care au şi ateroscleroză.

12.3.2. ATEROSCLEROZA CEREBRALĂ

Terapia aterosclerozei reprezintă unul din aspectele cele mai importante în profilaxia BVC. Ţinînd seama de faptul că marea majoritate a bolilor vasculare cerebrale apar pe fond de ateroscleroză se impune luarea unor măsuri timpurii de profilaxie a acestei afecţiuni şi aplicarea unui tratament adecvat pe măsura posibilităţilor actuale.

Pentru Popoviciu şi colab. (1969) valorile colesterolemiei şi ale testelor de dislipidemie la bolnavii sub 60 de ani se pot corela cu BVC. Feldman şi Albrink (1964) au găsit o creştere moderată a colesterolului seric la cazurile cu BVC. Liepelt şi colab. (1972) nu au remarcat nici o diferenţă statistică între valorile lipidelor serice ale unui grup de control şi cele ale unui grup cu BVC. Pearce şi Aziz (1970) au stabilit că dintre lipidele serice, numai trigliceridele au putut fi corelate cu BVC.

Măsurile igieno-dietetice se referă în primul rînd la scăderea lipidelor serice în general şi a colesterolemiei în special prin: a) regim alimentar hipolipidic, hipoglucidic şi bogat în acizi graşi nesaturaţi; b) evitarea sedentarismului prin exerciţii fizice moderate (mers pe jos).

Medicaţia hipolipemiantă şi hipocolesterolemiantă nu este încă rezolvată în mod satisfăcător (Şofletea şi Voiculescu, 1966). Totuşi, ca şi în ateroscleroza cu alte localizări, se recomandă : a) coleretice banale; b) extracte tiroidiene; c) estrogeni; d) heparină în cure prelungite; e) heparinoizi de sinteză (Asclerol, Clofibrat); f) vitamine din grupul B (în special B_6).

Medicația cu acțiune asupra peretelui vascular oferă bune premise în tratamentul aterosclerozei. Aceste medicamente sînt : a) preparatele pe bază de iod (Iozinol); b) rutinul și acidul ascorbic (Tarosin), care pot să crească rezistența și permeabilitatea capilară (Geraud, 1966).

Aslan (1976) a expus în sinteză rezultatele favorabile obținute prin administrarea Gerovitalului H_3 sau a Aslavitalului în ateroscleroza cerebrală. Efectele antiaterogene ale procainei au fost demonstrate atît experimental cît și clinic. Autoarea notează scăderea atacurilor ischemice cerebrale la bolnavii tratați cu preparate de procaină.

12.3.3. AFECȚIUNILE CARDIACE

Se consideră că majoritatea cazurilor cu BVC au deja la debut o afecțiune cardiacă (Friedman și Loveland, 1968; Olivares și colab., 1973). Este de asemenea cunoscut că bolile cardiace pot produce sau pot agrava evoluția BVC (Lavy și colab., 1968; Matsumoto și colab., 1973).

Dintre bolile cardiace prezente în antecedentele cazurilor cu BVC, două sînt acelea care influențează în mod semnificativ prognosticul acestor bolnavi : cardiopatia ischemică și valvulopatiile. Cardiopatia ischemică se găsește după Brown și Glassenberg (1973) într-o proporție de 42% din cazurile cu BVC, iar după Connant și Perkins (1965), la jumătate din cazuri. Pascu și colab. (1976) au găsit însă cardiopatii ischemice la peste 60% din cazurile cu BVC (61,7% la grupul cu HC și 62,1% la grupul cu IC). Diferențe, chiar mai semnificative între incidența cardiopatiei ischemice la cazurile cu HC și la cele cu IC în favoarea ultimelor au fost remarcate și de alți autori (Dyken, 1970). Kannel (1966) a remarcat că majoritatea cazurilor cu IC erau deja cardiopați la internare. Decompensările cardiace au fost întîlnite de Robinson și Mahmut (1968) într-o proporție de 22% din cazurile cu BVC.

Valvulopatiile reumatice, în special cele mitrale, se întîlnesc în BVC, mai ales în ischemiile cerebrale (inclusiv cele prin embolii), într-o proporție cuprinsă între 6,2% (Pascu și colab., 1976) și 13% (Brown și Glassenberg, 1973). La pacienții sub 40 de ani, stenoza mitrală este cea mai frecventă boală cardiacă asociată cu BVC (Duma și colab., 1970).

Fibrilația atrială este cea mai frecventă tulburare de ritm întîlnită la cazurile cu BVC, în special cele ischemice (Dyken, 1970).

Barnett și colab. (1976) au descris apariția atacurilor ischemice (tranzitorii și complete) la 12 cazuri cu prolaps al valvulei mitrale. Autorii consideră că aceste evenimente ischemice cerebrale sînt produse de emboli cardiaci cu sau fără aritmii cardiace paroxistice.

Datele expuse atrag în mod serios atenția asupra instituirii unui tratament corespunzător al bolilor cardiace ca măsură eficace în prevenirea BVC.

12.3.4. AFECȚIUNILE RENALE

Există mai puține studii cu privire la afecțiunile renale asociate cazurilor cu BVC. Pielonefrita cronică a fost găsită de Marquardsen (1969) în 3,5% din cazuri, în timp ce glomerulonefrita cronică a fost remarcată de Savicevic și colab. (1971) într-o proporție de 31,6%. Pascu și colab. (1976) au găsit nefroscleroza la 57,8% din cazurile cu HC și la 50,3% din cele cu IC.

Afecțiunile renale, fie că sînt de sine stătătoare, fie că sînt asociate hipertensiunii arteriale sau diabetului zaharat, trebuie depistate la timp și tratate cu toată atenția, întrucît compromiterea excreției întunecă evident viitorul bolnavilor candidați la BVC.

12.3.5. DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat reprezintă o afecțiune extracerebrală găsită frecvent la cazurile cu BVC. Flora și colab. (1964) au găsit diabetul zaharat la 30%, Katsuki și colab. (1971) la 24—27%, iar Kannel (1966) la 17% din cazuri.

Tratamentul corect al diabetului zaharat face în primul rînd profilaxia arteriopatiei diabetice, care odată instalată are repercusiuni cardiace, renale și cerebrale foarte importante. Se impune de asemenea căutarea atentă a diabetului printre pacienții hipertensivi și obezi.

12.3.6. HIPOTENSIUNEA ARTERIALĂ

Hipotensiunea arterială nu implică măsuri terapeutice deosebite, decît în cazurile în care valorile tensionale scăzute afectează circulația cerebrală. Un loc aparte îl ocupă hipotensiunea arterială ortostatică idiopatică (sindromul Shy-Drager), care necesită un tratament susținut simpaticoton.

Se va da o atenție deosebită cazurilor cu valori tensionale oscilante și care prezintă, pe lîngă un anumit grad de ateroscleroză și semne evidente de spondiloză și discartroză cervicală, complex patogenic cu evident răsunet asupra circulației în sistemul arterial vertebro-bazilar (Popoviciu și colab., 1969).

12.3.7. SPONDILOZA CERVICALĂ

Insuficiența circulatorie vertebro-bazilară prin spondiloză cervicală este o entitate nosologică recunoscută de foarte mulți autori (Sheehan și colab., 1960). Un tratament medicamentos, balnear și chiar chirurgical al spondilozei cervicale, în general, și al osteofitelor, în special, poate face profilaxia atacurilor ischemice vertebro-bazilare (Sullivan și colab., 1975).

12.3.8. TABAGISMUL

Tabagismul constituie după mulți autori un factor de risc în apariția BVC, mai ales a IC (Paffenbarger și Williams, 1967). Pentru Nomura și colab. (1974), relația dintre tabagism și BVC nu este evidentă decît la cazurile sub

50 de ani. După opinia noastră, chiar dacă nu are efecte directe asupra vaselor cerebrale, nicotina afectează cu siguranță circulația coronariană, contribuind în felul acesta la apariția cardiopatiei ischemice, cu repercusiuni secundare asupra circulației cerebrale.

12.3.9. ANTICONCEPȚIONALELE ORALE

Atacurile ischemice reprezintă 80% din totalul cazurilor cu BVC produse de anticoncepționale (Chodkiewicz și colab., 1975).

12.4. TRATAMENTUL CURATIV MEDICAL

Aplicarea măsurilor terapeutice curative va trebui să țină seama de mai mulți factori, dintre care amintim pe cei mai importanți : forma clinică, gravitatea leziunilor, existența în antecedente a altor accidente vasculare cerebrale, starea celorlalte organe și aparate din organism, rezultatele examinărilor paraclinice și de laborator.

În formele grave se impune, în primul rînd, aplicarea acelor măsuri terapeutice capabile să salveze viața bolnavului. Concomitent, vom avea în vedere stoparea atît a procesului arterial cît și a celui cerebral, prevenirea și tratarea complicațiilor extracerebrale și recuperarea precoce a sechelelor. Complexul de măsuri terapeutice va ține seama și de un element foarte important și anume prevenirea repetării altor atacuri cerebrale.

Millikan (1976) consideră că obiectivul primar al tratamentului bolii ocluzive cerebrovasculare este reprezentat de menținerea unui metabolism cerebral adecvat printr-un aport sanguin cît mai aproape de normal. Pentru același autor tratamentul va avea în vedere patru aspecte importante : a) terapia cordului ; b) terapia alterărilor sanguine (tromboza, hipovolemia, anemia, policitemia, hiperglicemia etc.) ; c) tratamentul leziunilor arteriale ; d) tratamentul care vizează protejarea parenchimului cerebral.

12.4.1. TRATAMENTUL GENERAL ȘI PE APARATE

Transportul bolnavilor cu BVC se va face cu ajutorul brancardelor și al ambulanțelor sanitare. Se vor evita de~~plasări~~le lungi și obositoare pe drumuri necorespunzătoare.

Ținînd seama de posibilitățile de agravare, cît și de apariția precoce a complicațiilor extracerebrale, considerăm ca utilă internarea în servicii de reanimare a cazurilor grave și/sau comatoase și în servicii de interne sau de neurologie (acolo unde este posibil) a celorlalte cazuri.

Bolnavii vor fi plasați în saloanele cele mai aerisite, cu temperatură constantă, pe paturi multifuncționale. Atît trunchiul cît și capul vor fi mai ridicate, pentru favorizarea circulației generale și a respirației. De asemenea, bolnavii vor fi bine acoperiți, supravegheați continuu, iar persoanele inutile vor fi îndepărtate. Membrele paralizate vor fi așezate în pat astfel : brațul în abducție, antebrațul în extensie și supinație, degetele în extensie, iar membrele inferioare în extensie, cu corectarea tendinței de rotație externă și de ecvinism.

Prevenirea escarelor se va face printr-o așezare adecvată în pat, prin schimbarea poziției de mai multe ori pe zi, prin utilizarea saltelelor elastice și printr-o igienă corporală corespunzătoare. Se recomandă ca regiunile declive să fie pudrate cu talc, iar tegumentele să fie spălate zilnic cu apă și săpun și apoi șterse cu soluții dezinfectante slabe (alcool camforat). Cearșaful trebuie menținut în permanență curat, neted și uscat. Escarele odată apărute vor fi tratate cu toată atenția prin pansamente aseptice, folosindu-se unguente cu antibiotice (de exemplu cornemin).

Îngrijirea cavității bucale pornește de la înlăturarea mucozităților depozitate pe limbă, gingii, buze, cu ajutorul unui tampon de vată înmuiat în glicerină boraxată (de 2—3 ori pe zi). Se poate folosi de asemenea glicerină boraxată cu stamicină în cazul în care apar micoze. În cazul de come profunde cu bronhoplegii și acumulare de secreții se va face aspirația acestora. Dimineața și seara gura se va dezinfecta cu o soluție de acid boric 1%, prevenindu-se astfel infecțiile căilor respiratorii superioare. La nevoie se aplică, la bolnavii în comă cu gura deschisă, un tifon umed, astfel încît să permită umezirea aerului inspirat.

Alimentarea corectă a cazurilor cu BVC va avea în vedere asigurarea de rații calorice necesare, la nevoie (paralizii bulbare, sindroame pseudobulbare, stări comatoase), prin sondă nazală și/sau clisme alimentare.

Asigurarea balanței hidroelectrolitice se va face în raport cu rezultatele determinărilor de laborator (în primul rînd Na, K, și determinarea gradului și tipului de acidoză sau alcaloză). Se vor administra lichide parenteral și/sau *per os*, în medie 2 000—3 000 ml pe zi, soluții glucozate 5% (o pătrime din întreaga cantitate) și soluții saline izotone (trei pătrimi din întreaga cantitate). Dezechilibrul hidroelectrolitic și acido-bazic se va corecta în conformitate cu datele de laborator obținute (soluții bogate în Na, K și soluții tampon). Pe măsură ce starea bolnavului se îmbunătățește, alimentarea lui devine evident mai variată, însă trebuie să fie în continuare ușor asimilabilă, evitîndu-se excesele de orice fel. Periodic, de 2—3 ori pe săptămînă se vor executa clisme evacuatorii mai ales cînd defecarea nu are loc spontan.

Se preconizează instilații conjunctivale sau unguente oftalmice pentru prevenirea ulcerațiilor corneene.

La bolnavii cu retenție de urină se vor efectua cateterisme și se vor lua măsurile necesare pentru prevenirea infecțiilor urinare. Odată instalate, infecțiile urinare vor fi tratate cu grijă în conformitate cu urocultura și antibiograma obținute. În cazurile cu incontinență sau retenție este nevoie de igienă riguroasă, preferîndu-se sonde vezicale ,,à demeure''.

Se va începe un tratament antibiotic susținut odată cu apariția primelor semne de infecție pulmonară. Datorită gravității, în special a bronhopneumoniei, se recomandă antibiotice cu spectru larg sau în asocieri (ampicilină sau ampicilină + kanamicină, ampicilină + gentamicină, ampicilină + septrin). Notăm că asocierile de antibiotice mai sus amintite au efecte favorabile și asupra infecțiilor urinare.

Pentru prevenirea periartritelor se vor începe mobilizări ușoare, pasive încă din primele zile după debut.

În cursul stărilor de neliniște sau agitație psihomotorie, se vor administra sedative și tranchilizante ușoare, care vor fi întrerupte periodic pentru a putea stabili cu exactitate starea de vigilență a bolnavilor.

12.4.2. TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ȘI AL CARDIOPATIILOR

Toți autorii sînt de acord cu faptul că hipertensiunea arterială trebuie tratată după debutul oricărei forme de BVC.

Imediat după atacul vascular, TA va fi coborîtă cu ajutorul hipotensoarelor moderate (hiposerpil, hipazin) și/sau diuretice pînă la valori sistolice cuprinse între 160—180 mm Hg, și apoi se va menține în această zonă de securitate, atît în timpul tratamentului spitalicesc cît și la domiciliu (Popoviciu și Pascu, 1970). La vechii și marii hipertensivi care au și un anumit grad de ateroscleroză, scăderea sub valorile de mai sus poate compromite autoreglarea circulației cerebrale și filtrația renală. Controlul TA se va face zilnic în tot cursul internării, iar apoi săptămînal la circumscripții sau policlinici, în vederea menținerii în continuare a unor valori între limite rezonabile.

Tratamentul hipertensiunii arteriale va trebui făcut cu deosebită atenție chiar și după ce fenomenele neurologice ale BVC au cedat în parte sau în totalitate. Carter (1970) urmărind timp de patru ani un lot de cazuri cu BVC și hipertensiune arterială, a demonstrat beneficiul menținerii presiunii sistolice în jurul valorii de 160 mm Hg și al presiunii diastolice sub 110 mmHg. Beevers și colab. (1973) studiind un lot de bolnavi hipertensivi cu BVC a remarcat o scădere a frecvenței atacurilor cerebrale, dacă presiunea diastolică a fost menținută sub 100 mm Hg.

O deosebită importanță trebuie acordată tratamentului afecțiunilor cardiace (valvulopatii, cardiopatii ischemice, disritmii cardiace), care însoțesc majoritatea BVC. Pe de o parte, se au în vedere afecțiunile cardiace care sînt preexistente, acestea putînd constitui factori de risc în apariția BVC (Pascu și colab., 1976). Chiar și disritmiile cardiace pot determina apariția atacurilor ischemice cerebrale de diferite grade (McAllen și Marshall, 1973). Din aceste motive tratamentul corect al afecțiunilor cardiace constituie un deziderat de prim ordin. Acest tratament făcut în colaborare cu un specialist cardiolog salvează de foarte multe ori viața bolnavului, limitează sechelele și face profilaxia unor noi atacuri. De o deosebită atenție se bucură în ultima vreme urmărirea electrocardiografică a BVC în vederea surprinderii celor mai mici modificări cardiace (Estanol și Martin, 1975). Tratamentul corect al acestor tulburări cardiace scoate din impas de foarte multe ori și cazurile cu hemoragii subarahnoidiene (Yarnell și Godfrey, 1973).

12.4.3. TRATAMENTUL ANTICOAGULANT ÎN BVC ISCHEMICE

Discuția cu privire la oportunitatea introducerii tratamentului anticoagulant se va începe numai după ce s-a stabilit cu siguranță că accidentul vascular cerebral nu este hemoragic și nu există contraindicații majore pentru un astfel de tratament (sindroame hemoragipare, hemopatii, ulcer gastro-duodenal, colită ulceroasă, insuficiență renală sau hepatică severă etc.).

Odată stabilită natura ischemică a BVC și lipsa oricărei contraindicații, introducerea tratamentului anticoagulant se va face în raport cu: natura embolică sau trombotică, aspectul clinic al atacului ischemic și valorile TA.

Tratamentul anticoagulant este contraindicat în infarctele cerebrale mari, de orice natură (inclusiv cele embolice) cît și în prezența hipertensiunii arteriale cu valori ale presiunii sistolice de peste 180 mm Hg, iar a celei diastolice de peste 110 mm Hg. Pe de altă parte, infarctele cerebrale mari sînt însoțite și de edem cerebral care poate produce hemoragii secundare în trunchiul cerebral, de a căror existență aflăm uneori numai la necropsie. Aceste hemoragii reprezintă cauza obșnuită a morții în primele 15 zile (Gautier și Capron, 1976). Pe de altă parte bolnavii cu hipertensiune arterială au microanevrisme ale arterelor și arteriolelor intracerebrale.

Tratamentul anticoagulant se va face de preferință cu heparină în doze obișnuite, sub control riguros al testelor de coagulare la cazuri foarte bine selecționate (Popoviciu și Pascu, 1970; Millikan, 1971).

Indicațiile tratamentului anticoagulant sînt următoarele:

a) *Atacurile ischemice tranzitorii și/sau intermitente* (Whisnant și colab., 1975; Olsson și colab., 1976). Medicația anticoagulantă are în vedere pe de o parte tratamentul atacurilor ischemice tranzitorii, iar pe de altă parte prevenirea apariției IC. Aceasta cu atît mai mult cu cît o pătrime sau o treime din bolnavii care au avut atacuri ischemice tranzitorii fac apoi infarcte cerebrale (Toole, 1976). Tratamentul anticoagulant va fi menținut timp de 12—24 luni. Pentru tratamentul de lungă durată s-a folosit Warfarină și chiar dicumarolul (trombostop) în dozele obișnuite de întreținere. Suprimarea anticoagulantelor va fi făcută progresiv. Majoritatea autorilor cred în eficacitatea tratamentului anticoagulant al atacurilor ischemice tranzitorii, cu condiția ca să dureze o lungă perioadă și ca bolnavii să fie urmăriți îndeaproape (dispensarizare, teste de coagulare făcute cu regularitate).

În atacurile ischemice tranzitorii se poate folosi și aspirina care s-a dovedit a avea efecte inhibitorii asupra adezivității și agregării trombocitare (Dyken și colab., 1973). Aspirina se poate folosi singură sau în asociere cu dipyridamol (persantin) în dozele obișnuite (Meyer și colab., 1973).

b) *Emboliile cerebrale de origine cardiacă.* Marshall (1973) și Adams și colab. (1974) consideră că tratamentul anticoagulant în bolile cardiace emboligene (mai ales în boala mitrală) este util și poate fi menținut pînă la 24 de luni. Considerăm ca riscant tratamentul anticoagulant al emboliilor cerebrale însoțite de infarcte cerebrale mari (risc mare de transformare al IC pur în IC hemoragic).

c) *Atacurile ischemice progresive (în evoluție) specifice stenozelor arteriale carotidiene.* Millikan (1971) și Gautier și Capron (1976) cred că tratamentul anticoagulant poate opri evoluția unui astfel de atac spre un IC veritabil. Dacă atacul ischemic în evoluție are, sub tratament anticoagulant, tendința de a progresa, se impune întreruperea tratamentului.

Complicațiile neurologice ale tratamentului anticoagulant pot fi: infarctul hemoragic, hematomul subdural și hemoragia intracerebrală. Millikam (1971) a găsit hemoragii cerebrale într-un procentaj de 4—11% din totalul cazurilor tratate cu anticoagulante, în timp ce Whisnant și colab. (1975) au găsit un procentaj în jur de 5%.

În concluzie, tratamentul anticoagulant este eficace și absolut necesar în cazurile bine selecționate, atît în faza acută (în atacurile ischemice de mai sus), cît și ca terapie preventivă de lungă durată.

12.4.4. TRATAMENTUL CU AGENȚI FIBRINOLITICI

Acest tratament a fost încercat în scopul dizolvării trombilor și embolilor. S-au utilizat perfuzii cu streptokinază, actaze (streptokinază + plasminogen) sau urokinază. Rezultatele au fost nesatisfăcătoare chiar dacă au fost administrate în primele 7 zile de la constituirea trombului și înainte de instalarea IC. În plus riscul hemoragiilor cerebrale este foarte mare (Meyer și colab., 1965; Fletcher și colab., 1976).

12.4.5. MĂSURI PENTRU FAVORIZAREA CIRCULAȚIEI CEREBRALE

Ameliorarea circulației cerebrale se obține prin vasodilatație cerebrală, prin activarea circulației colaterale și prin scăderea presiunii intracraniene.

1) *Tratamentul vasoactiv cerebral.* Vasodilatația cerebrală este utilă în măsura în care se menține sau se mărește DSC în zonele ischemice. Teoretic, tratamentul vasodilatator este indicat în BVC ischemic, cînd se încearcă ameliorarea circulației în zonele afectate și activarea circulației colaterale. Uneori, în cazurile de IC cu vasoparalizie perifocală, vasodilatatoarele pot agrava fenomenele ischemice prin mecanismul de furt intracerebral.

Gottstein (1973) crede că viitorul tratamentului BVC ischemice nu aparține substanțelor vasodilatatoare. Pe de altă parte, Geraud (1966) arată că creșterea DSC nu este un scop în sine, căci ea poate fi fără un real folos dacă consumul de oxigen al creierului nu crește. Este cazul CO_2 (cel mai puternic vasodilatator cerebral), care crește considerabil DSC însă fără mare utilitate, întrucît consumul de oxigen rămîne neschimbat. Problema esențială este deci de a crește concomitent debitul și extracția utilă a oxigenului, în scopul restabilirii metabolismului cerebral.

În ciuda datelor controversate cu privire la substanțele cu acțiune vasodilatatoare cerebrală, noi preconizăm utilizarea unora dintre ele, cu precauție, de la individ la individ și de la o formă clinică la alta.

a) *Papaverina* poate fi în continuare folosită, fie parenteral, fie *per os*, întrucît sînt multe studii care dovedesc eficacitatea acesteia, atît asupra creșterii DSC (McHenry și colab., 1970) cît și asupra ameliorării oxigenării cortexului. Stern (1970) și Ritter și colab. (1971) au demonstrat că papaverina administrată peroral îmbunătățește simptomatologia bolnavilor cu ateroscleroză cerebrală. Culebras (1976) a putut, de asemenea, să demonstreze că papaverina îmbunătățește metabolismul neuronal, tradus prin schimbările favorabile obținute pe traseele electroencefalografice. Tratamentul cu papaverină poate fi făcut cronic, fără riscuri mari. Dozele pot fi crescute pînă la 300 mg pe zi (administrare orală), timp de mai multe luni, mai ales sub forma preparatelor care eliberează lent substanța activă (McQuillan și colab., 1974; Cole și colab., 1975).

b) *Aminofilina* constituie pentru autorii scandinavi substanța de elecție în tratamentul infarctelor cerebrale, prin administrare intravenoasă a 10 ml aminofilină 2% (Skinhøj și Paulson, 1970). Rezultatele administrării aminofilinei au fost mai bune ca la cazurile cu placebo numai în primele zile, întrucît după **3** săptămîni de la debut starea bolnavilor era aceeași cu a acelora din grupul de control (Geismar și colab., 1976). În plus, Camarata și colab. (1971) au atras atenția asupra unor importante efecte secundare ale aminofilinei. Se poate concluziona, că aminofilina poate fi folosită în primele zile de la accident, individualizat de la caz la caz, fără a constitui un tratament de rutină.

c) *Derivații hidrogenați ai ergotinei* (Hydergine, Redergin, Dh-Ergotoxin) sînt folosiți în terapia BVC ischemice în ciuda faptului că cei mai mulți autori nu au remarcat creșterea DSC (McHenry și colab., 1971). Geraud (1966) obține totuși creșteri ale DSC și ale consumului de oxigen chiar și la aterosclerotici. Aceste preparate pot fi folosite și în cure cronice intermitente, sub control riguros al apariției fenomenelor secundare de intoxicație ergotinică. Întrucît sensibilitatea bolnavilor la derivații ergotinici este diferită, tratamentul trebuie făcut individualizat în doze acceptabile. Se pare că hipertensivii aterosclerotici răspund favorabil la acești derivați cu ameliorări chiar și ale valorilor tensionale.

d) *Complaminul* (nicotinat de xantinol) produce după Gottstein (1965) o modificare nesemnificativă a DSC. Centonza și colab. (1967) au demonstrat că complaminul intensifică fibrinoliza și reduce concentrația lipidelor și a fibrinogenului din sînge. Se poate folosi în perfuzii lente în atacuri ischemice tranzitorii, cît și în comprimate, în cure cronice și intermitente, în formele trenante de insuficiență circulatorie cronică. Se contraindică la marii hipertensivi și aterosclerotici, cît și la cardiopații decompensați. Dintre preparatele de complamin cu efecte mai prelungite se folosește cosaldonul retard.

e) *Trentatul* (pentoxifylline) a produs ameliorări în BVC pînă la 90% din cazuri (Schafe, 1973; Sen și Chakravarty, 1977).

f) *Acetazolamida.* Acetazolamida (inhibitor al anhidrazei carbonice) se folosește în tratamentul BVC cu toate că creșterea DSC pe care o determină s-ar realiza numai în zonele sănătoase (Regli și colab., 1971). Se administrează de obicei ca diuretic în asociere cu hipotensoare, pentru combaterea hipertensiunii arteriale, a edemului cerebral și mai ales a hidrocefaliei interne secundare unei hemoragii subarahnoidiene.

2) *Hipercapnia.* Este cunoscut faptul că inhalarea de CO 5—7% produce creșterea evidentă a DSC mediu (Lassen, 1959). În cazurile cu paralizie vasculară perifocală, carbogenul realizează creșterea DSC mediu pe seama zonelor sănătoase, existînd realul pericol al accentuării fenomenelor ischemice (Høedt-Rasmussen și colab., 1967). Pînă la demonstrarea acestor fenomene unii autori au recomandat inhalații de carbogen, timp de 12—15 minute/oră (Morsier și Tissot, 1957). Ulterior însă, atît contraindicațiile (hemoragia cerebrală, hipertensiunea intracraniană, acidoza etc.), cît și efectele secundare majore (acidoză cerebrală cu depresie metabolică) au determinat excluderea carbogenului din arsenalul terapeutic.

3) *Hipocapnia* (*hiperventilația*). Hipocapnia realizată prin hiperventilație prelungită (spontană sau artificială) poate determina la cazurile cu ischemii cerebrale: efect Robin Hood (sindrom de furt intracerebral invers), revenirea la normal a pH-ului (în ciuda unei alcaloze respiratorii prelungite), scăderea acidozei lactice în focarele ischemice prin alcaloză respiratorie (același efect nu poate fi obținut prin infuzie de soluții bicarbonatate, deoarece bariera hematoencefalică este impenetrabilă pentru ionul bicarbonic), reducerea hiperemiei focale (diminuarea paraliziei vasculare) și toleranța mai bună la hipoxie (Paulson și colab., 1972). Pe de altă parte însă hiperventilația poate produce și următoarele efecte negative: semne de hipoxie cerebrală (consecința vasoconstricției pronunțate), deplasarea spre stînga a curbei de disociație a oxigenului (efect Bohr, cu eliberare slabă a oxigenului din sînge către țesutul cerebral), modificări ale funcțiilor cardiovasculare (Alexander și colab., 1968; Christensen și colab., 1973). În timp ce Gordon (1971) a obținut rezultate bune prin hiperventilație la traumatizații cranieni, Christensen și colab. (1973) nu au remarcat nici un fel de efect la cazurile cu IC sau HC. Complicațiile pulmonare care apar în timpul ventilației prelungite sînt deosebit de importante, motiv pentru care această metodă de îmbunătățire a circulației cerebrale nu a intrat în practica medicală.

4) *Agenți hipervolemici*. Dintre agenții hipervolemici, dextranul 40 este indicat de unii autori în fazele acute ale BVC (Lazorthes și colab., 1976). Dextranul 40 ameliorează microcirculația (efect anti-sludge) prin: scăderea agregării trombocitare și eritrocitare, scăderea vîscozității sanguine și a hematocritului și creșterea volumului de lichid intravascular. Pe lîngă aceste efecte, dextranul 40 mai favorizează întoarcerea venoasă, ușurează travaliul inimii și mărește diureza. Matthews și colab. (1976) au obținut o scădere a mortalității prin BVC grave, în faza acută, însă la supraviețuitori nu au remarcat nici o diferență a gradului sechelelor față de grupul de control. Acești autori au administrat 500 ml dextran 40 în glucoză 5%, în decurs de 1 oră, din 12 în 12 ore, în primele 72 ore de la debut.

12.4.6. MĂSURI PENTRU COMBATEREA EDEMULUI CEREBRAL ȘI AMELIORAREA METABOLISMULUI CEREBRAL

1) *Tratamentul depletiv cerebral* este aplicat, atît în cazurile cu IC și HC, cît și în cele cu encefalopatii hipertensive, unde edemul cerebral este deosebit de important. În acest scop se pot folosi:

a) *Soluții hipertonice* (glucoză 33%, manitol 20%, glicerol 10%) cu bune rezultate în combaterea edemului cerebral (Popoviciu și Pascu, 1970). De multe ori însă, asistăm la fenomenul de „rebound", cînd edemul cerebral se reface după ce a trecut efectul soluțiilor hipertonice. Meyer și colab. (1972, 1974) consideră că glicerolul 10% administrat intravenos are pe lîngă efectul depletiv și un efect direct de îmbunătățire a metabolismului țesutului edematos cerebral.

b) *Diureticele* (de tipul furosemidului), administrate în perfuzii lente reușesc să reducă edemul cerebral, cu atît mai mult cu cît pare că fenomenul de „rebound" lipsește (Thilmann și Zevmer, 1974). După opinia noastră, dozele recomandate de autorii de mai sus (250 mg furosemid în 500 ml soluție Ringer, timp de 1 oră) sînt prea mari și au uneori efecte secundare neplăcute. Experiența noastră ne-a demonstrat că furosemidul are efecte mai bune și mai prelungite dacă se administrează în două perfuzii pe zi, în doze ce nu depășesc 80—100 mg/zi și în nici un caz nu mai mult de trei zile consecutiv.

c) *Corticoizii administrați* sub diferite forme (ACTH, hidrocortizon, prednison, dexamethason etc.) au dat rezultate diferite în tratamentul edemului cerebral din BVC. Dacă Patten și colab. (1972) și Câmpeanu și colab. (1975) au obținut rezultate bune, Bauer și Telez (1973) nu au remarcat diferențe între grupul tratat cu corticoizi și cel cu placebo. Pe de altă parte, Norris (1976) a obținut din contră rezultate mai slabe la bolnavii tratați cu dexamethason, decît la cei cu placebo. Noi nu folosim corticoizii decît în cazuri bine selecționate, deoarece efectele lor secundare sînt deosebit de importante (hemoragie gastrointestinală, exacerbarea diabetului, creșterea TA, agravarea proceselor infecțioase etc.).

2) *Măsuri pentru creșterea capacității de oxigenare a creierului.* Pentru ameliorarea metabolismului cerebral în ultimii ani s-a propus tratamentul cu oxigen hiperbar. Ideea folosirii oxigenului hiperbar a plecat de la încercarea de creștere a presiunii tisulare a O_2, în ciuda faptului că acesta producea o scădere a DSC. În acest scop Smith (1965) a folosit oxigenoterapia la o presiune de 2 atm. cu anumite rezultate în hipoxia cerebrală generalizată. Jacobson și Lawson (1963), în cercetări experimentale, au demonstrat că oxigenoterapia hiperbară are efecte nefavorabile, împiedicînd stabilirea unei circulații colaterale și ducînd chiar la reducerea O_2 tisular. În ciuda rezultatelor controversate, Holbach și colab. (1976) publică rezultate bune cu oxigenoterapia hiperbară în 80% din cazurile de IC.

3) *Măsuri pentru stimularea metabolismului cerebral.* a) *Meclofenoxatul*, cu efectele sale de reglator al metabolismului celulei nervoase, și-a dovedit eficacitatea în multe cazuri atît în primele zile cînd a ameliorat stările comatoase, cît și în tratamentul de lungă durată.

b) *Piracetamul* s-a dovedit de asemenea eficace în BVC prin efectele sale bune asupra metabolismului cerebral (accelerarea vitezei de formare a acidului adenozintrifosforic). Astfel Turon și Florence (1973) au obținut bune rezultate cu acest preparat (Nootropyl) în hemiplegiile de origine vasculară.

c) *Vitamina* B_6 (clorhidrat de piridoxină) și *encephabolul* (clorhidrat de piritinol) au efecte asupra troficității și activizării metabolismului celulelor nervoase. Se pot folosi cu bune rezultate în BVC, în cure cronice.

4) *Măsuri pentru reducerea metabolismului cerebral.* Unii autori au preconizat hipotermia, care a micșorat gradul ischemiei experimentale. Această metodă nu a intrat în practica medicală.

Alți autori au preconizat chiar anestezice generale (McDowall, 1967; Wollman și colab., 1969). Cu toate că majoritatea anestezicelor generale scad consumul de oxigen al țesutului cerebral, paralel cu creșterea DSC (efect disociat) totuși, nu sînt folosite în practica curentă deoarece s-au remarcat în unele cazuri chiar fenomene de furt intracerebral, cu accentuarea ischemiei.

Studii experimentale au demonstrat rolul protector al barbituricelor în instalarea IC (Hoff și colab., 1975; Hakim și Moss, 1976). Deocamdată nu se cunosc rezultatele aplicării în clinică a barbituricelor.

12.4.7. TRATAMENTUL SPECIFIC AL HEMORAGIILOR CEREBRALE

1) *Tratamentul coagulant și hemostatic* în HC s-a dovedit fără eficacitatea scontată. În plus, au apărut și complicații extracerebrale deosebit de importante și în primul rînd tromboembolii pulmonare, cu decese consecutive. Din aceste motive noi nu mai folosim nici un fel de preparat cu acțiune coagulantă și hemostatică (acid epsilonaminocaproic, adrenostazin, venostat etc.). În hemoragii subarahnoidiene unii autori folosesc cu bune rezultate acidul epsilonaminocaproic în prevenirea repetării hemoragiilor (Ransohoff și colab., 1972; Segupta și colab., 1976). Pe de altă parte însă, Gibbs și O'Gorman (1967) nu au remarcat efecte convingătoare ale acestui antifibrinolitic.

2) *Tratamentul hipotensiv* sub control permanent al TA a fost recomandat de Slosberg (1973) la cazurile cu hemoragii subarahnoidiene, prin ruptura anevrismelor cerebrale și unde tratamentul chirurgical nu a putut fi aplicat imediat.

12.4.8. TRATAMENTUL SPASMULUI ARTERIAL CEREBRAL

Pînă în prezent nu dispunem de un tratament medicamentos eficace al spasmului arterial cerebral, cu toate că există, în studii experimentale, unele rezultate încurajatoare (Willkins, 1973; Peerless și Kendall, 1975). Bioxidul de carbon, blocarea ganglionului simpatic cervical superior, ca și dextranul 40 s-au dovedit fără efecte, iar papaverina a demonstrat numai efecte parțiale (Fraser și colab., 1971; Kumayama și colab., 1972). Unele preparate ca hexobendina, hyderginul sau ciclospasmolul au, după unii autori, efecte vasodilatatoare cerebrale fără a fi specifice pentru spasmul cerebral (McHenry, 1972). Preparatele blocante ale receptorilor alfa-adrenergici, cum ar fi phentolamina și phenoxybenzamina, au dat rezultate controversate în administrarea parenterală, în timp ce în aplicare locală efectele au fost mai consistente, ambele reducînd sau chiar abolind spasmul arterial cerebral (Flamm și colab., 1972; Allen și colab., 1976). Substanțele stimulatoare ale receptorilor beta-adrenergici, de tipul isoproterenolului, au dat rezultate similare phenoxybenzaminei, iar în asociere cu lidocaina rezultatele au fost mai bune, prin înlăturarea efectelor secundare ale primului preparat (Sundt, 1975). Preparatele antiserotoninergice, de tipul methysergidului, au efecte spasmolitice numai dacă se administrează înainte de apariția spasmului (Allen și colab., 1976). Flamm și colab. (1975) au obținut rezultate bune în tratamentul spasmului arterial cerebral prin asocierea aminofilinei cu isoproterenol. Mathew și colab. (1974) au putut demonstra că tratamentul separat al spasmului arterial cerebral din cadrul hemoragiilor subarahnoidiene nu a dus la o îmbunătățire a DSC. Acest deziderat a fost obținut prin asocierea și a unui tratament antiedematos cu glicerol.

12.5. TRATAMENTUL CURATIV CHIRURGICAL

12.5.1. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HEMORAGIILOR CEREBRALE

Este la ora actuală bine conturat. În cazul în care avem o HC propriu-zisă, tratamentul chirurgical este contraindicat. McKissock și colab. (1961) au demonstrat că tratamentul chirurgical nu este superior celui medical, în timp ce Cook și colab. (1965) consideră că o bună selecție a cazurilor poate justifica intervenția chirurgicală. După Arseni și colab. (1965) intervenția chirurgicală este îndreptățită numai în hematoamele intracerebrale spontane. Din acest motiv se impune un diagnostic clinic și paraclinic care să permită selecționarea cazurilor pentru intervenția neurochirurgicală. Totuși, Kaneko și colab. (1977) au publicat rezultate foarte bune prin aplicarea unor metode neurochirurgicale de eliminare a hematoamelor intracerebrale hipertensive.

12.5.2. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ANVERISMELOR CEREBRALE

Este net superior celui conservator. Arseni și colab. (1974) au demonstrat că în cazul hemoragiilor subarahnoidiene rezultatele sînt mai favorabile după intervențiile operatorii decît după tratamentul conservator al anevrismelor cerebrale.

12.5.3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL OCLUZIILOR ȘI STENOZELOR ARTERIALE

În BVC ischemice dă rezultate favorabile numai în cazuri bine selecționate. După majoritatea autorilor indicațiile pentru rezolvarea chirurgicală a leziunilor arteriale stenozate sînt următoarele : a) ocluzii ale arterelor mari care iau naștere din arcul aortic (artera carotidă comună, artera subclaviculară, trunchiul brahiocefalic) ; b) cazurile cu atacuri ischemice tranzitorii și care pot fi abordate chirurgical ; c) atacurile ischemice stabilizate cu deficite motorii minime (Kreindler, 1972).

Cazurile cu atacuri ischemice complete cu deficite mari nu pot candida la tratamentul chirurgical. De asemenea, ocluzia completă a arterei carotide interne, care a determinat IC, nu beneficiază de tratament chirurgical din cauza transformării hemoragice postoperatorii a leziunilor cerebrale ischemice (Ojeman și colab., 1975).

Analiza atentă a întregului arbore arterial cerebral constituie elementul de bază care tranșează atît indicația operatorie cît și rezultatele ulterioare (Fields și colab., 1965). Evident, cele mai bune rezultate au fost obținute la cazurile unde leziunile arteriale erau numai într-una din arterele magistrale ale creierului și cu atacuri ischemice tranzitorii în antecedente (Patterson, 1974).

În afara endarterectomiei și/sau a metodelor de by-pass, în ultima vreme s-au încercat și metode de revascularizație cerebrală prin anastomoze extra-intracraniene între ramuri ale arterei carotide externe, pe de o parte, și ramuri ale arterei cerebrale mijlocii pe de altă parte (Deruty și colab., 1974). Heilbrun și colab. (1975) au putut demonstra prin determinări ale debitului sanguin cerebral, eficacitatea anastomozelor dintre artera temporală superficială (ramură a arterei carotide externe) și ramuri ale arterei cerebrale mijlocii. Khodadad și colab. (1977) consideră că printr-o anastomoză între artera occipitală (ramură a arterei carotide externe) și artera cerebeloasă posterioinferioară se poate îmbunătăți circulația în sistemul vertebro-bazilar.

12.6. RECUPERAREA MOTORIE

Într-un amplu studiu, Gresham și colab. (1975) au demonstrat că 30% din cazurile cu BVC devin dependente de o altă persoană, iar 10% au nevoie chiar de o îngrijire permanentă. Pe de altă parte, McDowall (1976) a arătat că 39% din cazurile cu BVC prezintă o recuperare spontană marcată sau moderată, încă din timpul spitalizării. Dintre bolnavii care părăsesc spitalul cu deficite motorii moderate, numai 11% mai recuperează în următorii cinci ani, în timp ce la pacienții cu deficite mari, numai 5% mai recuperează în același interval de timp (McDowell și colab., 1971). Experiența noastră ne-a arătat că un număr însemnat de bolnavi ar putea beneficia de o mai mare autonomie de mișcare, dacă nu ar prezenta în fazele tardive unele sechele care prelungesc în mod nedorit durata șederii în pat, sechele care ar putea fi evitate prin aplicarea la timp a unor măsuri simple de kineziterapie.

De acord cu majoritatea autorilor, noi considerăm că un program complet de recuperare trebuie început încă din primele zile de la debut, în raport cu starea generală a bolnavului. Cu toate că atenția noastră se focalizează în primele zile asupra metodelor de tratament care să ducă la salvarea vieții bolnavului, nu trebuie să pierdem din vedere începerea precoce a recuperării funcționale. În acest scop se indică mișcări pasive ale membrelor paralizate, de mai multe ori pe zi, cu menținerea acestora apoi în poziții favorabile. Esențial este după opinia noastră menținerea piciorului față de gambă într-un unghi de 90° și a degetelor mîinilor în extensie (ambele situații pot fi rezolvate prin sisteme simple de atele). Apariția mișcărilor active poate fi facilitată prin folosirea la început a unor mișcări sincinetice și automate cît și a unor mișcări globale pornind de la grupurile musculare proximale spre cele distale. Bolnavul este antrenat progresiv în vederea folosirii musculaturii distale pentru mișcări din ce în ce mai diferențiate.

Mișcările pasive care se fac și apoi cele active pe care le dirijăm nu pot fi standardizate. Ele trebuie adoptate și diferențiate în funcție de gradul și topografia deficitului motor al fiecărui bolnav. Ni se pare extrem de util să se evite efectuarea monotonă și repetată a unor mișcări care nu corespund cu o activitate practică. Este bine să se folosească cît mai mult mișcările cu caracter finalizat și concret: apucare, împingere, tragere etc. De asemenea, este extrem de util să reușim a angrena cît mai precoce și cît mai deplin pe bolnavi în executarea mișcărilor active, sesizîndu-le mereu cele mai mici progrese.

În exercițiile pe care le facem este de recomandat punerea unui accent deosebit pe recuperarea cît mai precoce a mersului. Încă de la apariția primelor mișcări de extensie globală a membrului inferior se impune așezarea bolnavului întîi la marginea patului, apoi susținerea lui în ortostațiune și executarea primilor pași. De o deosebită importanță este redobîndirea unui mers cît mai apropiat de mersul fiziologic, fără folosirea cîrjelor sau a bastoanelor.

Cu privire la membrele superioare, recomandăm acordarea unei atenții deosebite mișcărilor din articulația umărului și a mîinii. Avem în vedere în primul rînd posibilitatea efectuării mișcărilor de flexie și mai ales de extensie a degetelor.

Pentru obținerea unor rezultate cît mai bune și mai precoce folosim cu deosebit succes galvano-faradizările ușoare pe membrele paralizate, cu precădere pe grupele musculare mai afectate, pînă la apariția primelor semne de contractură. Pe măsură ce bolnavii recuperează din mișcările active, reducem progresiv galvano-faradoterapia.

Recuperarea motorie tardivă este posibilă la o parte din bolnavii cu BVC și care nu au anchiloze articulare. Pseudobulbarismul și starea cardiacă a acestora limitează mult recuperarea tardivă. Considerăm că, de la caz la caz, se poate încerca recuperarea motorie la orice interval de la debutul BVC, evident cît mai devreme cu putință. Pe de altă parte trebuie să combatem contractura musculară, cu preparate decontracturante, singulare sau în combinație : mydocalm, baclofen, clorzoxazon, diazepam, trecid etc. La aceste cazuri programul de recuperare este mai larg, cuprinzînd și măsuri balneofizioterapice, kineziterapice și ergoterapice, cu caractere progresive. Din aceste motive cazurile trebuie bine selecționate ținîndu-se seama de următoarele criterii : vîrsta sub 65 ani, lipsa semnelor neurologice bilaterale, cord compensat, normotensiune, lipsa tulburărilor psihice, o vechime mai mică de doi ani de la debut etc.

Un aspect important în cadrul unui program de recuperare este educarea familiilor în care bolnavii sechelari ajung la un moment dat. Anturajul trebuie să știe că bolnavii sechelari pot fi ajutați și trebuie instruit asupra obligațiilor pe care le are pentru o recuperare cît mai bună. Aceasta cu atît mai mult cu cît există tendința la ora actuală ca bolnavii sechelari să fie lăsați la voia întîmplării. Se impune, de asemenea, ca familiile să se îngrijească ca acești bolnavi să fie consultați periodic (la 10—15 zile), cel puțin din punct de vedere neurologic și cardiologic.

Un loc aparte în tratamentul complex al cazurilor cu BVC trebuie să-l ocupe reeducarea vorbirii la afazici. La început, se poate apela la logopezi, apoi la membrii familiilor, care după o prealabilă însușire a metodelor logopedice, pot continua recuperarea vorbirii, perioade îndelungate.

Considerînd boala vasculară cerebrală în contextul afectării generale a sistemului cardiovascular, cu multiple posibilități de profilaxie, tratament și recuperare, medicii au toate motivele să fie optimiști și în felul acesta să adopte o atitudine mai activă față de cazurile cu leziuni vasculare cerebrale considerate irecuperabile.

13. TRATAMENTUL EPILEPSIILOR

13.1. BAZELE FIZIOPATOLOGICE ALE TERAPIEI MODERNE A EPILEPSIILOR

13.1.1 CLASIFICAREA EPILEPSIILOR

Nu se poate aborda o discuție și o înțelegere a terapiei moderne a crizelor epileptice fără a avea o vedere clară asupra clasificării epilepsiilor, cu atît mai mult cu cît în literatura mondială s-au efectuat în ultimii ani serioase remanieri ale vechilor clasificări ale epilepsiei, care nu mai corespund. Am arătat în recenta noastră monografie (Popoviciu şi colab., 1976) că nici clasificările bazate pe criterii clinice, nici cele bazate pe criterii exclusiv electrografice nu sînt deloc corespunzătoare. Doar clasificările care îmbină în mod sistematic şi raţional manifestările clinice şi cele electrice au şanse de a oferi date valabile, utile pentru orientarea diagnostică, prognostică şi terapeutică. Reamintim, în acest sens, că datorită progreselor recente, chiar clasificări din ultimii 20 de ani au intrat deja în domeniul istoriei. În aceeaşi monografie a noastră din 1976 am procedat la o clasificare a epilepsiilor pe baza clasificărilor lui Gastaut (1963, 1964, 1969, 1970, 1973), care au primit girul şi recomandarea Ligii Internaţionale contra Epilepsiei, al Federaţiei Mondiale a Societăţilor de Neurochirurgie, al Federaţiei Internaţionale a Societăţilor de EEG şi de Neurofiziologie clinică, precum şi al grupului de experţi ai O.M.S. Această clasificare a noastră se bazează şi pe experienţa colectivelor noastre, precum şi pe indicaţiile metodologice ale Ministerului Sănătăţii din ţara noastră, elaborate de un colectiv condus de Voiculescu (1973) şi cuprinde 5 grupe mari :

1) *Crizele epileptice primar generalizate, bilaterale şi simetrice,* sau *„crize fără debut local“*, sau *„crize centrencefalice“*. În acest grup se încadrează îndeosebi epilepsia majoră (crizele epileptice convulsive grand mal primar generalizate cu diversele forme electroclinice) şi epilepsia „minoră“ (crizele epileptice neconvulsive petit mal, cu numeroasele lor forme electroclinice — vezi Popoviciu şi colab., 1976).

2) *Crizele epileptice „hemigeneralizate“ cu predominanţă unilaterală sau crize generalizate „înjumătăţite“.*

3) *Crizele epileptice parţiale, cu debut local, localizate sau focale.*

4) *Crizele epileptice inclasabile* (reflexe, autonomă diencefalică, sindromul H.H.E., epilepsia parţială continuă Kojevnikov, epilepsia mioclonică progresivă familială, epilepsia morfeică, crizele epileptice eratice ale nou-născutului, epilepsiile „funcţionale“ etc.).

5) *Stările de „rău epileptic“ (S.R.E., status-urile epileptice)* : generalizate convulsive (tonice, clonice, mioclonice), generalizate neconvulsive (status-ul petit mal), unilaterale (sindromul H.H.E. şi sindromul H.H.) şi parţiale (S.R.E. somatomotorii şi S.R.E. psihomotorii).

13.1.2. SINTEZĂ SUMARĂ A NATURII ŞI MECANISMELOR CRIZELOR EPILEPTICE

Încă în urmă cu un secol, John Hughlings Jackson (citat de Woodbury şi Fingl, 1975), părintele conceptelor moderne ale epilepsiei, a arătat că manifestările critice epileptice sînt produse „prin descărcări ocazionale, bruşte, excesive, rapide şi locale ale substanţei cenuşii“ şi că o convulsie generalizată rezultă atunci cînd creierul normal este invadat de o activitate critică iniţiată într-un focar anormal. De atunci, puţin s-a adăugat la această viziune foarte clară a lui Jackson, cu excepţia dovezilor electrice şi a documentelor biochimice.

Cercetări experimentale (Ajmone Marsan şi Gumnit, 1974 ; Matsumoto şi colab., 1969 ; Pollen şi Ajmone Marsan, 1965) au arătat că manifestările care pot fi considerate ca expresii tipice ale unui proces epileptogen sînt modificările paroxistice de depolarizare (,,paroxysmal depolarization shifts'' = PDS), urmate inconstant de un potențial de hiperpolarizare, de generarea potențialelor excitatorii postsinaptice (EPSP) și de scăderea intervenției potențialelor postsinaptice inhibitorii (IPSP). Modificările potențialului de membrană sînt neobișnuit de mari și de lungă durată. Din cauză că nivelul de ,,aprindere'' (,,firing'') este repede crescut, PDS-ul este însoțit de o salvă de potențiale de acțiune de mare frecvență. O altă manifestare biofizică-electrografică ce caracterizează agregatele neuronale epileptice este reprezentată de masiva descărcare sincronă și a altor elemente neuronale din aceeași grupă columnară și chiar din grupele vecine, respectiv de volumul impresionant al incidenței PDS-urilor sincronizate. Cauza acestei ,,high-frequency firing'' în focarul epileptic nu se cunoaște nici astăzi. Complexa organizare sinaptică și intervenția fenomenelor ionice de membrană — asupra cărora vom insista mai tîrziu — ar putea totuși să furnizeze un substrat ideal pentru producerea activității epileptogene și ar putea să explice astfel masiva, exploziva și cvasi-sincrona activare a multor neuroni din populația implicată, fără a mai fi nevoie de ,,postularea implicării'' fenomenelor efaptice (Ajmone Marsan și Gumnit, 1974).

S-a putut stabili că neuronii ,,epileptogeni'' au o serie de caracteristici care-i deosebesc de cei normali (după Ajmone Marsan și Gumnit, 1974 și Popoviciu și colab., 1976) : a) o excitabilitate excesiv de crescută și care se manifestă clinic prin descărcări paroxistice, spontan sau în prezența unor factori precipitanți (febră, hiperhidratare, acidoză respiratorie, hipoxie etc.) ; b) descărcările paroxistice ale acestor neuroni au un caracter autonom, fapt demonstrat de persistența lor după izolarea unui focar epileptogen, de regiunile învecinate sau subcorticale ; c) excitabilitatea anormală a neuronilor epileptogeni este sub dependența fenomenelor depolarizante membranale, care, la rîndul lor, sînt consecința multor cauze (îndeosebi metabolice) ; d) deși autonomă, activitatea neuronilor epileptogeni rămîne totuși puternic influențată de sistemele aferente senzitivo-senzoriale (,,epilepsia reflexă'' de pildă), de mecanismele subcorticale care controlează stările de veghe și de somn, deci de multiplele informații aferențiale și conexiuni ale neuronilor corticali ; e) neuronii epileptogeni se caracterizează nu numai printr-o excitabilitate extrem de crescută, dar și printr-o tendință marcată la sincronizarea descărcărilor bioelectrice, ceea ce se traduce pe EEG printr-un ,,pattern'' caracteristic (apariția de ,,vîrfuri'') ; f) modificările bioelectrice ale neuronilor epileptogeni, în afara vîrfurilor, îmbracă și aspectul de unde lente, care ar corespunde potențialelor inhibitorii hiperpolarizante, demonstrînd existența concomitentă sau alternantă, în cadrul focarului, a unor efecte excitatorii și inhibitorii ale neuronilor epileptogeni ; g) paroxismul hipersincron recrutează noi zone cerebrale, care devin generatoare (pacemaker) de recrutare a unor noi centri, pe următoarele căi : transmiteri sinaptice (conexiuni longitudinale, reverberante sau din aproape în aproape, prin terminațiile neuropile ale neuronilor) și prin transmiteri efaptice (extrasinaptice), care au la bază acțiunea excitatorie pe care o dezvoltă, asupra zonelor învecinate, cîmpul electric generat de descărcarea epileptogenă. Iradierea undei paroxistice pe aceste căi este facilitată de fenomenele de sumație temporală și spațială, asigurînd astfel propagarea extensivă a descărcării paroxistice. De fapt, bogăția conexiunilor cortico-corticale, calosale și cortico-subcorticale oferă un ideal substrat morfofuncțional pentru o rapidă extindere și generalizare a activității epileptice.

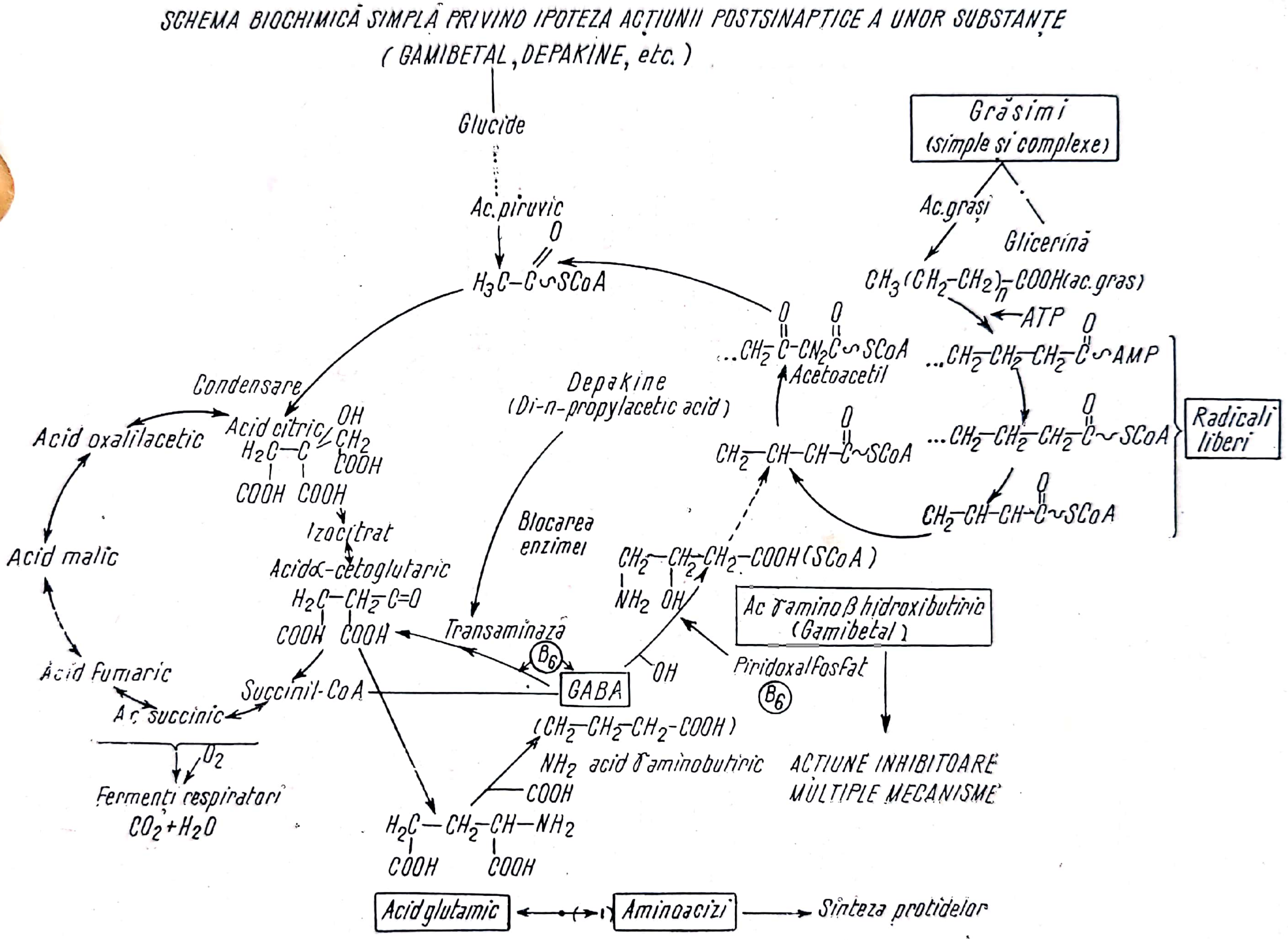
S-a mai demonstrat că un proces epileptic poate apărea în aproape orice structură a S.N.C., care este susceptibilă la efectele agenților epileptogeni chimici și fizici și la o varietate de procese patogenetice, deosebit de susceptibile fiind unele structuri ale neocortexului, substanța cenușie a structurilor rinencefalice (hipocampul în special), F.R. a trunchiului cerebral și nucleii talamici. Această susceptibilitate diferită, inegală, „privilegiată“ ține de unele organizări citoarhitectonice sau de absența căilor inhibitorii recurente (Eccles și colab., 1967, citați de Ajmone Marsan și Gumnit, 1974).

Referitor la mecanismele fiziopatologice intime legate de declanșarea diverselor tipuri de crize electroclinice, inclusiv la ipoteza „centrencefalică“ a crizelor generalizate cu modificarea conștiinței ca principală manifestare, s-a acumulat un imens material în literatura mondială și autohtonă. Pentru edificarea cititorului trimitem la monografia noastră (Popoviciu și colab., 1976).

De o deosebită importanță pentru înțelegerea mecanismelor efectelor anticonvulsivante ale medicamentelor antiepileptice este cunoașterea unor probleme de neurochimie în epilepsii, pe care le vom trece succint în revistă. Epilepsiile sînt expresii simptomatice ale unui mare număr de tulburări ale S.N.C., apărute în variate afecțiuni și condiții (Badiu, 1969; Popoviciu și Drăgănescu, 1974; Popoviciu și colab., 1976; Schneider, 1969; Tower, 1960, 1965, 1974; Woodbury și colab., 1972). Autorii citați mai sus au arătat că instabilitatea potențialului de membrană determină descărcări spontane, iar repolarizarea este defectuoasă, neexistînd o distribuție adecvată a electroliților de fiecare parte a membranei și rezultînd o supraîncărcare intracelulară de Na^+. Ca urmare, apare dificultatea stabilirii unui gradient adecvat de concentrație ionică. După părerea noastră (Popoviciu și Drăgănescu, 1974; Popoviciu și colab., 1976), descărcarea spontană sau stimulată subliminal nu poate fi rezumată numai la simple tulburări electrolitice, deoarece se pare că procesul generator inițial implică și alte structuri decît membrana celulară. Aceasta se pare că este doar „organul de șoc“ efector într-un lanț de procese biochimice, întrucît numeroși factori sau procese biochimice pot duce la modificarea activității „pompei“ de Na^+ sau de K^+, supraîncărcînd hidric sau sodic celula. Dacă procesele metabolice reglatoare sînt perturbate, nu mai poate avea loc o mișcare electrolitică transmembranală normală. Aceste procese metabolice fiind variate, considerăm (Popoviciu și Drăgănescu, 1974; Popoviciu și colab., 1976) că și patomecanismul epilepsiilor este extrem de variat și că numai în perioada imediat premergătoare descărcărilor începe desfășurarea unor procese comune, prin mecanisme comune — o cale biochimică și biofizică „finală“ comună (creșterea permeabilității membranelor față de Na^+ și K^+). În același sens, Hillman (1970, citat de Popoviciu și colab., 1976) a susținut că stimularea electrică, efluxul extracelular de ioni de K^+, scăderea presiunii oxigenului sau a concentrației de glucoză, precum și leziunile celulare diverse (inclusiv cele cicatriciale), în final pot determina scăderea potențialului celular de repaus pînă la valori critice. Berlin (1966), Pollen și Ajmone Marson (1965) au arătat că descărcarea epileptică a neuronului cortical este precedată de blocarea bruscă a unor potențiale inhibitorii postsinaptice (I.P.S.P.), crescînd astfel tranzitoriu excitabilitatea neuronului postsinaptic, aşa cum se întîmplă, de exemplu, cu stricnina, care, blocînd aceste I.P.S.P., face posibilă apariţia potenţialelor depolarizante excitatorii. Schneider (1969) a susţinut că blocarea acestor I.P.S.P. este implicată în producerea ,,accesului centrencefalic". De asemenea, nu se poate neglija rolul de primă importanţă al nevrogliei în funcţionarea normală a celulelor nervoase, întrucît prin perturbarea participării active a nevrogliei în transferul hidroelectrolitic se poate asista la una din cauzele importante ale edemului cerebral după o criză convulsivă (criză-edem-criză) (Orkand, 1969; Pollen şi Trachtenberg, 1970). Orkand (1969) a arătat că transportul efectuat de către celulele astrogliale dovedeşte un mecanism de rapid *clearance* al K^+ din spaţiul vecin extraneuronal, ca urmare a unei stimulări neuronale, mecanism pe care Orkand îl caracterizează ca un ,,tampon spaţial al K^+". S-a evidenţiat de asemenea un transport mediat K-dependent al celulelor gliale şi existenţa unei ,,funcţii tampon-potasice" a astrocitelor normale ale mamiferelor. Pollen şi Trachtenberg (1970) au demonstrat că într-un focar epileptogen, astrocitele modificate sînt incapabile să realizeze funcţia de ,,tampon de K^+" a astrocitelor normale, ceea ce duce la acumulare consecutivă a K^+ extern în jurul neuronilor, creînd astfel o remarcabilă instabilitate (hiperexcitabilitate) a membranei neuronale. De aceea, unele forme de epilepsie ar putea reprezenta o tulburare ,,mai degrabă glială decît neuronală" (Tower, 1974).

Contrar datelor clasice, care au arătat rolul hotărîtor al acetilcolinei în permeabilitatea bruscă de membrană, s-a dovedit că acetilcolina nu este singurul mediator chimic la nivelul multor zone cerebrale. Astfel, Curtis şi Johnston (1970) au întrevăzut că numeroşi transmiţători centrali pot fi aminoacizi sau derivaţi ai acestora, ca de pildă acidul glutamic, care este un puternic excitant depolarizant, cînd este aplicat extracelular. Mulţi dintre factorii care pot cauza crize epileptice pot interfera direct sau indirect cu unele stadii ale metabolismului oxidativ, în special cu sistemul responsabil de metabolismul acidului gama-aminobutiric (GABA). Ca urmare, un teren nou, cu deosebit de importante implicaţii fiziopatologice şi terapeutice, a cîştigat explorarea metabolismului proteic, al aminacizilor (în special al acidului glutamic — A.G.) şi al G.A.B.A. Repolarizarea neuronică necesită energie, furnizată de glucide şi de metabolismul oxidativ al A.G. (Baker şi Benedict, 1968), legată de ,,două pompe": una care respinge Na^+, alta care aspiră K^+. Totul este strîns legat de lanţul respirator, furnizor de ATP. În S.N.C., metabolismul acidului glutamic deţine o situaţie strategică, prin posibilităţile sale de transformare. Se ştie că A.G. provine din acizii tricarboxilici, apoi din AcKG (acidul cetoglutaric) sub acţiunea transaminazei glutamice. Acidul glutamic generează glutamina, prin aminare şi sub acţiunea sintetazglutaminei. Acidul glutamic dă naştere acidului aminobutiric (cu ajutorul decarboxilazei), care revine în ciclul Krebs sub formă de semialdehidă succinică (Tower, 1960, 1974). Astfel, acidul glutamic are rolul unui rezervor energetic ,,şuntat" la nivelul ciclului Krebs. După Tower, 40% din consumul de O_2 al creierului se foloseşte prin ,,canalul glutamic" (vezi fig. 114).

Putem astfel aprecia rolul deosebit al O_2, întrucît hipoxia împiedică transformarea A.G. în G.A.B.A. Pe de altă parte, implicat în transportul de K^+, A.G. pare să menţină K^+ intracelular (în concurenţă cu Zn). Zn face parte dintr-o coenzimă, care este necesară activităţii anhidrazei carbonice, al cărei



SCHEMA BIOCHIMICĂ SIMPLĂ PRIVIND IPOTEZA ACȚIUNII POSTSINAPTICE A UNOR SUBSTANȚE (GAMIBETAL, DEPAKINE, etc.)

Glucide
Ac. piruvic
H3C–C(=O)~SCoA
Grăsimi (simple și complexe)
Ac. grași
Glicerină
CH3(CH2–CH2)n–COOH(ac. gras)
ATP
...CH2–CH2–CH2–C(=O)~AMP
...CH2–C(=O)–CH2–C(=O)~SCoA
Acetoacetil
...CH2–CH2–CH2–C(=O)~SCoA
Radicali liberi
CH2–CH–CH–C(=O)~SCoA
CH2–CH–CH–C(=O)~SCoA
Condensare
Acid oxalilacetic
Acid citric
H2C–C(OH)–CH2–COOH, COOH COOH
Izocitrat
Acid α-cetoglutaric
H2C–CH2–C=O, COOH COOH
Depakine (Di-n-propylacetic acid)
Blocarea enzimei
Transaminaza
B6
GABA
(CH2–CH2–CH2–COOH)
NH2 acid γ aminobutiric
–OH
CH2–CH–CH2–COOH(SCoA), NH2 OH
Ac γ amino β hidroxibutiric (Gamibetal)
PiridoxalFosfat
B6
ACȚIUNE INHIBITOARE MULTIPLE MECANISME
Acid malic
Acid Fumaric
Ac. succinic
Succinil-CoA
O2
Fermenți respiratori
CO2+H2O
H2C–CH2–CH–NH2, COOH COOH
Acid glutamic
Aminoacizi
Sinteza protidelor

Fig. 114 — Schemă biochimică privind metabolismul cerebral (inclusiv al GABA și al acțiunilor postsinaptice ale unor substanțe anti-epileptice) (după Popoviciu și Drăgănescu, 1974, și Popoviciu și colab., 1976,),

rol în mişcarea ionică prin membrană este binecunoscut (a se vedea în continuare rolul anhidrazei carbonice în mecanismele efectelor anticonvulsivante ale unor droguri). După cum am văzut anterior, A.G. este precursorul metabolitului inhibitor G.A.B.A., şi al unei serii de aminoacizi, unii dintre aceştia fiind excitanţi, sau chiar convulsivanţi (guanidina, acidul gama-guanidinbutiric etc.), alţii avînd efecte inhibitoare, ca de pildă amino-acizii neutri (Curtis şi Johnston, 1970 ; Tower, 1960). Chiar şi tulburările metabolice în lanţul amino-componenţilor G.A.B.A. pot deranja echilibrul funcţional. De exemplu, o simplă substituire la G.A.B.A. a aminoradicalului cu un radical guanidin îl transformă într-un produs convulsivant (Schneider, 1969 ; Woodbury şi Vernadakis, 1958). Importanţa nivelului endogen de G.A.B.A. în reglarea excitabilităţii S.N.C. a fost relevată şi cu ocazia studiului mecanismelor de acţiune a hidrazidelor convulsivante. Administrarea de hidrazide la om şi la animal produce accese convulsive, care sînt prevenite prin vitamină B_6. S-a dovedit că ,,factorul inhibitor'' al lui Florey este tocmai G.A.B.A. (Bazemore şi colab., 1957). Killam şi colab. (1960) şi Baxter şi Roberts (1960) au atras atenţia asupra nivelului scăzut al G.A.B.A. în S.N.C. în cazurile convulsiilor animalelor intoxicate cu hidrazidă. Woodbury şi colab. (1972), comparînd acţiunea substanţei G.A.B.A. cu a altor neurotransmiţători potenţiali (serotonina, adrenalina, noradrenalina, acetilcolina) au adus o serie de dovezi solide pentru rolul de ,,transmitter'' inhibitor al G.A.B.A. Se ştie că decarboxilarea acidului glutamic se face în prezenţa coenzimei GAD (decarboxilaza acidului glutamic), or s-a arătat că activitatea GAD este inhibată de carenţa de piridoxină (Baxter şi Roberts, 1960 ; Roberts şi Frankel, 1951 ; Tower, 1969). Aceste date dovedesc că stările epileptice induse experimental la animale prin carenţă de vitamină B_6 prin unele medicamente ca hidrazida, tiosemicarbazida etc., care blochează piridoxalfosfatul, sînt legate de importanta scindare a GAD şi deci de scăderea G.A.B.A. în S.N.C. Administrarea de piridoxină în intoxicaţiile convulsivante cu hidrazidă a oprit totdeauna procesul toxic şi convulsiile. Regimuri deficitare în vitamina B_6 s-au soldat la toate speciile de mamifere cu convulsii, care au răspuns prompt, favorabil, la administrarea de piridoxină (Killam şi colab., 1960 ; Tower, 1960).

La om s-a stabilit sindromul de ,,dependenţă de vitamină B_6'', care este o tulburare cu determinism genetic (Tower, 1969). Cea mai dramatică demonstraţie privind nevoia de piridoxină se cunoaşte ca rezultat al alimentaţiei cu lapte sintetic, lipsit de piridoxină, cînd un număr considerabil de copii au prezentat crize epileptice şi doar administrările de piridoxină au oprit crizele (McKhann şi colab., 1960, citaţi de Popoviciu şi colab., 1976).

Un rol deosebit de important în descifrarea patomecanismelor epilepsiilor îl deţin procesele enzimatice. S-a stabilit că există o distribuţie arhitectural-enzimatică în creier, care ar putea să permită explicarea unor leziuni preferenţiale în epilepsie (Wegmann şi colab., 1970 ; Arseni şi colab., 1972). De pildă, anhidraza carbonică şi MAO manifestă o intensă activitate îndeosebi în cornul Ammon şi în nevroglie (Wegmann şi colab., 1970), iar geneza unor activităţi epileptogene se află în strînsă corelaţie cu modificări ale enzimelor ciclului acizilor tricarboxilici (Arseni şi colab., 1972).

În sfîrşit, Schneider (1969) a arătat că pentru producerea unei epilepsii generalizate, aşa-zise ,,funcţionale'', metabolice, este necesară intervenţia în S.N.C. a următorilor factori metabolici epileptogeni : 1) Substanţa epileptogenă fie de origine cerebrală (epilepsii genetice sau metabolice), fie de origine extracerebrală (epilepsii farmacologice și metabolice). 2) Agenți fiziologici, cu origine într-un ,,intermediar'' normal, sau un factor terminal în exces (acetilcolină, acid glutamic, acid gama-guanidinbutiric etc.). 3) Metaboliți nefiziologici, proveniți din devierea patologică a metabolismului normal. 4) Receptori specifici, cu localizare celulaă sau sinaptică, ce prezintă, datorită configurației lor moleculare, o afinitate selectivă față de factorul epileptogen. Acești receptori pot fi cauza multor epilepsii așa-zise ,,idiopatice''.

13.1.3. MECANISMELE EFECTELOR ANTICONVULSIVANTE ALE MEDICAȚIEI ANTIEPILEPTICE

1) *Mecanisme generale.* Încă Toman și Goodman (1948, citați de Woodbury și Fingl, 1975) au sugerat o serie de căi, respectiv de efecte prin care drogurile antiepileptice pot să abolească sau să atenueze crizele, după cum urmează : a) efecte specifice neurofiziologice destinate neuronilor patologic afectați, ai focarului în criză, pentru a reduce descărcarea excesivă (reducerea potențialului de descărcare posttetanică, creșterea pragului de excitabilitate sinaptică, potențarea inhibiției presinaptice și postsinaptice, prelungirea perioadei refractare) ; b) efecte asupra neuronilor normali, pentru a preveni ,,detonarea'' lor de către focarul critic ; c) efecte asupra leziunilor neneurale (ca de pildă normalizarea irigării sanguine a focarelor ischemice din crizele corticale).

2) *Relația dintre structura chimică și selectivitatea antiepileptică.* Close și Spielmann (1961, citați de Woodbury și Fingl, 1975) au arătat că este deosebit de importantă relația structură-activitate. Astfel, cei mai mulți agenți antiepileptici sînt strîns legați de fenobarbital (cel mai vechi medicament antiepileptic) și cuprind o structură chimică comună ,,denominatoare'', pe care o redăm mai jos (fig. 115).

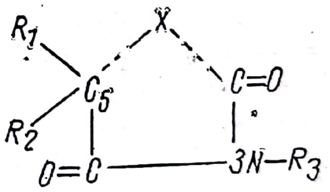


Fig. 115 — Structura chimică comună ,,denominatoare'' a agenților antiepileptici (după Woodbury și Fingl, 1975).

Substituirea la ,,X'' variază după clasa chimică, după cum urmează : a) Barbiturați : $-CO-NH-$; b) Deoxibarbiturați : $-CH_2-NH-$; c) Hidantoine : $-NH-$; d) Oxazolidindione : $-O-$; e) Succinimide : $-CH_2-$; f) Acetiluree : $-NH_2$.

S-a arătat astfel că, cu excepția agenților selectiv activi împotriva absențelor, un fenil sau un grup aromatic similar la R_1 sau la R_2 apare esențial pentru activitatea antiepileptică.

S-a mai arătat de o serie de autori că unele droguri ar putea să aibă proprietăți anticonvulsivante îndeosebi prin inhibitorii anhidrazei carbonice. Atunci cînd însă drogurile antiepileptice se îndepărtează, cînd pierd ,,denominatorul comun structural'', ele devin ,,antiepileptice noi'', adică nelegate de ,,antiepilepticele clinice primare'' (Woodbury și Fingl, 1975). Așa este cazul acidului dipropilacetic (Dépakine, Convulex, Petymal, Ergenyl), proprietățile antiepileptice ale acestuia fiind legate de o creștere a G.A.B.A. în creier, despre care am arătat anterior că este un puternic „transmitter“ inhibitor.

Efectele farmacologice specifice vor fi discutate la fiecare grup de medicamente.

13.2. PRINCIPII TERAPEUTICE GENERALE

În concepția actuală, tratamentul epilepsiilor trebuie să cuprindă, într-un tot, întreaga gamă de mijloace terapeutice : medicația, regimul de viață și de muncă, regimul alimentar rațional, psihoterapia, igiena mediului ambiant ș.a. Nu ne putem permite o terapie medicamentoasă șablon. Pentru clinician, diagnosticul precis și alcătuirea unei scheme terapeutice imediate este de primă importanță, dar el trebuie să se gîndească și la complexitatea terapiei diferențiate antiepileptice pe o perioadă lungă de timp, în așa fel ca bolnavul să nu vină la neurolog de nevoie, ci la control.

Se impun următoarele *linii directoare, ca principii terapeutice generale* (Dreyer, 1970 ; Gastaut și Broughton, 1972 ; Gastaut, 1975 ; Livingston, 1970 ; Mainardi și Magnus, 1974 ; Popoviciu și colab., 1976 ; Sallou, 1976 ; Woodbury și Fingl, 1975) :

1) Odată diagnosticul de „epilepsie“ stabilit și unde nu-i posibilă o terapie cauzală, *se începe degrabă tratamentul adecvat, individualizat.* Fiecare atac convulsiv, fiecare grupă de atacuri, fiecare status, mai ales la vîrsta copilăriei, duce la leziuni grave și ireversibile ale creierului.

2) *Alegerea drogului* se face după tipul atacului și formele sale electroclinice de manifestare și desfășurare.

3) *Dozele* depind de intensitatea atacului, de gravitatea și natura modificărilor electrografice ale creierului, de vîrstă, de potențialul biologic, de starea de nutriție, de toleranța individuală, de micromediul social al pacientului, de reactivitatea sa.

4) *Doza inițială* a unei substanțe anticonvulsivante este convențională, dar ea va trebui să fie ridicată pînă la stăpînirea atacului, sau pînă la limita de toleranță, dar în orice caz pînă la stabilirea unei concentrații optime plasmatice a medicamentului.

5) În cazurile mai greu de rezolvat, *este necesară o combinație medicamentoasă.* În general se recomandă (Livingston, 1970 ; Popoviciu și colab., 1976 ; Woodbury și Fingl, 1975) ca tratamentul să fie început cu un singur medicament, iar alte medicamente să se asocieze, dacă este necesar, doar după ce s-a determinat faptul că doza maximă tolerată a medicamentului inițial nu este capabilă să producă un răspuns clinic satisfăcător.

6) Medicamentele trebuie să fie luate *zilnic, regulat, neîntrerupt,* ani de zile. Trebuie să se explice pacientului și aparținătorilor necesitatea de continuitate a tratamentului.

7) Dacă se ajunge la *starea de „liniște“* electroclinică, medicația *se menține neschimbată încă 3—5 ani* (bineînțeles dacă nu intervin alte forme de manifestare, sau o revenire).

8) *Medicația se micșorează treptat* (la timpul potrivit) sub control EEG.

9) Este necesară o *testare a toleranței individuale* la drogurile de administrat, prin control clinic și paraclinic al sistemului limfatic, al ficatului, al splinei, al organelor hematoformatoare, precum și al clarității conștiinței, al mersului, al vorbirii, al prezenței nistagmusului, al orientării temporo-spațiale etc. În funcție de complexitatea tratamentului medicamentos, se examinează cu regularitate sîngele și urina. În funcție de rezultatul acestor investigații, se iau măsurile terapeutice necesare în continuare.

S-a precizat de numeroși autori (Buchthal și Svensmark, 1971; Cereghino și Penry, 1972; Mirkin, 1971; Plaa, 1972; Popoviciu și colab., 1976; Svensmark și Buchthal, 1974; Voiculescu și colab., 1973; Woodbury și Fingl, 1975 ș.a.) că o bună terapie antiepileptică necesită cunoașterea unor probleme de absorbție a drogurilor , de distribuție în organism (în țesuturi, în sînge, în L.C.R., în lapte, în salivă etc.), de metabolizare a medicamentelor, de relația dintre doză și concentrația serică, de factorii care influențează raportul nivel seric-doză, de acumularea medicamentelor în organism, de metodele de determinare a concentrațiilor serice a drogurilor antiepileptice și de toxicitatea acestor medicamente.

10) Reușita respectării celor de mai sus are un cadru organizatoric specific, în care **dispensarizarea** bolnavilor deține rolul de primă importanță. *Dispensarizarea bolnavilor epileptici* reprezintă o metodă individualizată de asistență medicală, prin supraveghere sistematică, continuă. Dispensarizarea are și un pregnant caracter profilactic. Ținînd seama de faptul că ocrotirea sănătății populației la noi în țară este o problemă de stat, este firesc ca metodei dispensarizării să i se acorde o deosebită importanță. În cadrul dispensarizării se fac *controale periodice și regulate*, la inițierea terapiei, tot la 2—3 săptămîni, iar ulterior la intervale stabilite de medicul practician, în funcție de evoluție.

11) Este obligator ca medicul să informeze bolnavul și aparținătorii asupra unor *efecte secundare* ale drogurilor administrate, îndeosebi în primele zile sau săptămîni de terapie, pentru luarea de măsuri corespunzătoare (reducerea temporară a dozelor, creșterea progresivă a acestora, sau chiar înlocuirea treptată a unui drog cu altul).

12) Medicația trebuie să fie divizată *în mai multe prize zilnice*, respectiv 2—3—4 părți egale, în tot cursul zilei. Fac excepție acele cazuri la care crizele au un regim, un orar preferențial de apariție, în care aceste doze zilnice se vor adapta orarului de apariție (de pildă, în cazurile epilepsiilor morfeice, de trezire etc.).

13) Este absolut necesar să se practice *investigații EEG repetate, seriate*, utilizîndu-se totdeauna și hiperpneea, iar în cazurile incerte, să se efectueze și S.L.I., precum și activări medicamentoase cu Bémégride (Megimide) după o tehnică corectă, iar la nevoie, și alte activări (vezi Popoviciu și colab., 1976 și Sager și colab., 1970).

În cazul unor *trasee de veghe neconcludente*, se va recurge și la înregistrări de somn, pentru a se putea surprinde eventualele anomalii apărute în cursul diverselor *stadii ale somnului fiziologic* (Popoviciu și colab., 1976).

14) Cu toată valoarea grafoelementelor de tip epileptic, acestea — cu excepția descărcărilor de complexe vîrf-unde — nu pot fi considerate ca expresii absolut sigure ale unei epilepsii, decît integrate în contextul clinic. De aceea, în stabilirea diagnosticului de epilepsie (mai ales a formelor electroclinice), *datele EEG* vor fi în mod obligator *corelate* cu cele clinice. Tratamen-

tul medicamentos se instituie deci numai după precizarea diagnosticului pozitiv de epilepsie și a formelor electro-clinice.

15) Pentru realizarea dezideratelor de mai sus, se impune *stabilirea unei metodologii comune*, a unui limbaj comun, atît în interpretarea rezultatelor, cît și în formularea concluziilor EEG și în prescrierea diverselor scheme terapeutice.

16) Se impune, în sfîrșit, *supravegherea electro-clinică* a bolnavilor tratați, printr-o urmărire atentă, științifică, a evoluției cazurilor respective, în vederea menținerii terapiei sau a remanierii acesteia, în funcție de necesități. Această supraveghere se impune cu atît mai mult, cu cît există numeroase neconcordanțe electro-clinice: a) semne clinice neconcludente, dar prezența unor nete anomalii EEG; b) crize clinice observate și perfect identificate, dar absența unor anomalii EEG; c) existența unor neconcordanțe între forma clinică și tipologia grafoelementelor EEG, care nu permit o corectă sistematizare și încadrare electro-clinică.

Valoarea electroencefalografiei este deci de covîrșitoare importanță nu numai pentru instituirea tratamentului, dar mai ales pentru un *tratament individualizat, adaptat la forma electro-clinică*. Nu ne putem permite o terapie medicamentoasă „șablon", în pofida unor scheme terapeutice în aparență salutare, dar care vizează îndeosebi stăpînirea temporară a manifestărilor clinice simptomatice. O standardizare a terapiei antiepileptice este de cele mai multe ori dăunătoare. Se știe, de pildă, că există medicamente inadecvate, cu efecte chiar nocive în unele forme de epilepsie, ca de pildă preparatele de hidantoină, care sînt contraindicate în epilepsia P.M. La fel, succinimidele, ca de pildă Celontinul sînt ineficace și chiar dăunătoare în epilepsia G.M. Luminalul de cele mai multe ori este dăunător în epilepsia temporală. În epilepsia P.M. este obligatorie asocierea unei terapii anti-petit mal cu o terapie anticonvulsivantă clasică (îndeosebi Luminal) pentru a evita trecerea unei epilepsii P.M. în epilepsie G.M. Benzodiazepinele sînt deosebit de utile în epilepsiile generalizate (în special în P.M.) și ineficace în epilepsiile focale. Se cunosc și posibilitățile mult mai mari de ameliorare la copii.

17) Să nu se uite faptul că există multe cazuri de *„false epilepsii"* (crize convulsive toxice, crizele spasmofilice, unele manifestări episodice nocturne, sincopele etc.) la indivizi pe care-i putem stigmatiza drept epileptici, prin insuficienta investigație a acestora.

18) *Terapia de urgență* în epilepsiile grave, subintrante, se face totdeauna pe baza unor atente investigații EEG. Atenție deosebită se acordă stărilor de rău epileptic, care reprezintă cazuri de extremă urgență.

19) Insistăm asupra problemei *supradozărilor* cu medicamente anticomițiale, cu efecte secundare, care sînt cu mult mai dăunătoare decît însăși maladia pe care o tratăm (de pildă tulburările cerebeloase la bolnavii cu supradozare de hidantoine).

20) Nu este permis să se întrerupă tratamentul atunci cînd se fac *controale EEG* la un individ epileptic investigat periodic, iar aceste controale să se facă totdeauna în aceleași condiții (de pildă: individul să mănînce în dimineața respectivă, pentru a nu se crea condiții de hipoglicemie).

21) Valoarea electroencefalografiei în epilepsie se validează și prin *implicațiile medico-legale și sociale* la unii epileptici tratați sau netratați.

22) De un real folos sînt *dozările serice*, care trebuie să corespundă unei concentrații sanguine eficace. Astfel, de pildă, la 1 mg fenobarbital/kg greu-

tate corporală se realizează 10 gama/ml, iar pentru 1 mg fenitoin/kg greutate corporală se realizează o concentrație sanguină de 3 gama/ml. Astfel, s-a socotit că pentru o concentrație serică optimă de 4—5 micrograme fenobarbital pe kg corp, la un individ de 70 kg, este necesară administrarea de 300—350 mg luminal pe zi, iar în ce privește hidantoina, pentru o concentrație serică optimă de 8—9 micrograme pe kg corp, la un individ cu aceeași greutate de 70 kg, este necesară administrarea a 500—600 mg hidantoină (ceea ce de fapt ar corespunde la 0,2—0,3 substanță pură de dihydan — ținînd seama de faptul că fenitoinul are și unii ingredienți, ca talcul și stearina).

23) În ce privește *sistarea terapiei*, se impune multă prudență, iar perioada de acalmie clinică (și electrografică) de 2 ani se poate prelungi la 3—5 ani și chiar mai mult. O sistare rapidă sau precoce poate anula eforturile terapeutice. Se mai știe că de multe ori nu se mai poate relua aceeași medicație cu care se obținea anterior stăpînirea crizelor. Sînt și epileptici care trebuie să ia medicamente o viață întreagă și în lipsa crizelor nu este vizibilă nici o modificare a personalității, sau o alterare a activității psihice. Mai precizăm că normalizarea traseelor EEG, deși reprezintă un semn de prognostic bun, trebuie o vreme tratată cu rezervă, că nu este recomandabil să se procedeze niciodată la sistarea terapiei într-o perioadă biologică critică (pubertate, graviditate etc.). De asemenea precizăm că ameliorarea bolii nu reprezintă un prilej de schimbare timpurie a terapiei. Se așteaptă cel puțin 1 an și 6 luni-2 ani fără crize, înainte de reducerea treptată a dozelor antiepileptice.

24) În nici un caz sistarea unei terapii anticonvulsive nu se justifică prin apariția unei *afecțiuni intercurente*.

25) O problemă mult controversată este cea a *convulsiilor febrile*. Considerăm că este greșită scoaterea din evidență a unor copii care au avut doar cîteva crize în antecedente. Acești copii trebuie urmăriți catamnestic și EEG timp de cîțiva ani.

26) *Școlarizarea copiilor epileptici*. Se poate considera că un epileptic, atunci cînd este normal din punct de vedere psihic, el nu este deficitar din punct de vedere școlar (pe lîngă o terapie antiepileptică adecvată).

27) O problemă delicată este reprezentată de *crizele epileptice morfeice*. În aceste cazuri sînt absolut necesare investigații poligrafice de somn. Insistăm asupra considerabilei importanțe a stabilirii formei electro-clinice și a terapiei crizelor morfeice, care este cu totul diferită, în funcție de stările tranziționale în care apare accesul epileptic. Formula clasică cu luminal și cofeină este convenabilă doar în unele epilepsii morfeice. Este preferabilă asocierea de hidantoine cu primidon și benzodiazepine (uneori și doze mici de imipramină) în epilepsiile G.M. și focale și asocierea cu succinimide, oxazolidine și benzodiazepine (Mogadon, respectiv Nitrazepam) în epilepsiile P.M. morfeice.

13.3. PRINCIPALELE GRUPE DE MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL ACTUAL AL EPILEPSIILOR

1) *Hidantoinele* cuprind 4 grupe de substanțe: a) *Fenitoin* (3,5-Difenilhidantoin), cu următoarele *preparate comerciale* mai cunoscute: Hidantoin, Fenitoin, Dihydan, Solantyl, Sedantoinal, Melantoin, Hidantoin-bromat, Dilantin. Se găsesc în comprimate de 100 mg (0,10 g) și în unele țări și

în supozitoare de 200 mg (0,20 g) și în suspensie (5 ml=30 mg difenilhidantoin). b) *5,5-Difenilhidantoinat de Na*, în capsule de 100 mg (0,10 g), în fiole de 250 mg și în tablete de 100 mg. c) *Mephenitoin* sau *Mesantoin* (3 metil-5,5 fenil-etil-hidantoin), în comprimate de 100 mg (0,10 g). d) *Etotoin* (preparat românesc), sinonim cu preparatul Ethotoin sau Peganone (Abbott — Anglia), în comprimate de 0,25 g și de 0,5 g, de 3-etil-5-fenilhidantoină.

Relația structură-activitate. Hidantoinele reprezintă un grup de droguri „primare" pentru toate formele de epilepsie, cu excepția absențelor. Conțin „denominatorul comun structural" caracteristic al majorității antiepilepticelor și adiționarea unui 5-fenil sau a altor substituente aromatice apar esențiale pentru activitatea acestor preparate antiepileptice (Woodbury și Fingl, 1975), iar metilarea la N_3 schimbă oarecum spectrul, dînd un alt produs, mephenitoinul.

Efecte farmacologice. Preparatele de hidantoină exercită activități ferme antiepileptice, fără să creeze stări de depresie a S.N.C. În doze toxice produc semne excitatorii și de rigiditate de decerebrare. Proprietatea cea mai importantă a acestor preparate este abilitatea lor de a limita dezvoltarea activității critice, de a reduce progresiunea procesului critic de la un focar de activitate, precum și de a aduce la normal o excitabilitate neuronală crescută. Woodbury și Fingl (1975) au apreciat că probabil cel mai semnificativ efect este abilitatea fenitoinelor de a modifica „pattern"-ul crizelor maximale de electroșoc, putînd astfel să abolească complet faza tonică. Totuși, nu abolesc criza tonică indusă de stricnină, care acționează prin blocada inhibiției postsinaptice, ceea ce dovedește că, de fapt, efectele drogului sînt legate de acțiuni mai degrabă presinaptice decît postsinaptice.

Mecanismele efectelor anticonvulsivante ale fenitoinului au fost explicate prin numeroase cercetări neurofizologice (Delgado și Mihailović, 1956; Gangloff și Mounier, 1957; Strobos și Spudis, 1961; Vastola și Rosen, 1960; Aston și Domino, 1961; Roseti și colab., 1967 — citați de Woodbury și Fingl, 1975). Acestea au demonstrat capacitățile fenitoinei de a reduce durata postdescărcării și de a limita extinderea activității critice, aceste capacități fiind mult mai proeminente decît efectul său asupra pragului de stimulare. Creșterea pragului de stimulare este relativ selectivă pentru cortexul cerebral și pentru hipocamp. Morrell și colab. (1959) au arătat că fenitoinul este superior fenobarbitalului în blocarea extensiei corticale a descărcării critice focale, dar inferior barbituricelor în supresiunea activității focale.

S-au mai demonstrat efectele excitatoare ale preparatelor de fenitoin asupra cerebelului, precum și efectele de activare a căilor inhibitorii care se proiectează pe cortexul cerebral, care contribuie la proprietățile anticonvulsivante ale acestor preparate. Astfel, reducția activității critice în focarul cortical epileptogen sub efectul fenitoinului se asociază cu o descărcare crescută în celulele cerebeloase Purkinje (Halpern și Julien, 1972, citați de Woodbury și Fingl, 1975). S-a mai demonstrat că fenitoinul exercită efecte și asupra tuturor membranelor neuronale și chiar la nivelul tuturor membranelor excitabile și neexcitabile (Morrell și colab. 1958; Froman și Killian, 1967; Toman și Sabelli, 1967 — citați de Woodbury și Fingl, 1975). Avantajele acestor preparate constau și în faptul că, cu excepția dozelor toxice, nu interferează cu funcțiile celulare normale. Efectele de stabilizare asupra membranelor explică și efectele analgezice ale preparatelor de fenitoin (Jannone și colab., 1958 — citați de Woodbury și Fingl, 1975).

Mecanisme de acțiune. Se pare că efectele de prevenire a potențialului de postdescărcare tetanică (PTP) a transmisiei sinaptice și de stabilizare a membranelor, exercitate de fenitoin rezultă direct sau indirect din efectele sale asupra mișcărilor ionice de-a lungul membranelor celulare (Ayala și Johnston, 1977). Pe această bază, Woodbury (1955), Ayala și Johnston (1977) și Deupree (1977) au sugerat că fenitoinul ar putea stimula transportul activ de Na^+ în creier și la alte niveluri. Fenitoinul mărește transportul activ de Na^+ și K^+ în sinaptozomii izolați din focarele epileptogene primare (Escueta și Reilly, 1971, citați de Woodbury și Fingl, 1975), preum și activitatea adenozin-trifosfatazei Na^+-K^+-activată (Na^+, K^+-ATP-aza) (Deupree, 1977 ; Woodbury și Fingl, 1975). Există o serie de observații în sensul că fenitoinul crește influxul K^+-ului activ în axoni, dar nu afectează efluxul de K^+ pasiv (Fertziger și colab., 1971, citați de Woodbury și Fingl, 1975 ; Deupree, 1977 ; La Manna și colab., 1977). Stimularea transportului ionic de către fenitoin are ca rezultat creșterea „uptake"-ului de K^+ și extruzia de Na^+ de către neuroni și/sau celulele gliale (La Manna și colab., 1977), precum și mișcarea K^+-ului de la L.C.R. și lichidul interstițial la plexurile coroide. Aceste efecte, care se opun alterațiilor acestor cationi, generate de activitățile critice, explică efectele caracteristice anticonvulsivante ale fenitoinului. De asemenea , fenitoinul scade permeabilitatea membranelor celulelor neuronale la Na^+ (Pincus și colab., 1970 ; Swanson și Craue, 1970 — citați de Woodbury și Fingl, 1975 ; La Manna și colab., 1977). Această descreștere a permeabilității Na^+-ului, alături de creșterea influxului K^+-ului, prin modificări de „conductanță" transmembranară explică astfel inhibiția PTP și alte efecte anticonvulsivante ale fenitoinului. S-a mai sugerat (Woodbury și Fingl, 1975 ; Ferrendelli și Kinscherf, 1977) că efectele fundamentale ale anticonvulsivantelor constau și în reducerea permeabilității membranei la Ca^{++}, precum și în acțiunea directă sau indirectă asupra neurotransmitter-ilor (Ferrendelli și Kinscherf, 1977 (fig. 116).

Doze terapeutice. Preparatele de fenitoin se administrează într-un dozaj care variază în funcție de concentrațiile drogului în plasmă. Inițial se administrează 3-4 mg/kg corp (2 × 100 mg), apoi se crește progresiv, la 2 săptămîni, la 300 mg pe zi. Dozele peste 500 mg pe zi sînt rareori tolerate. Concentrația medie în plasmă trebuie să fie de 3—4 gama (μg) /ml per mg doză zilnică/kg greutate corporală, astfel încît se apreciază că 10 — 20 μg/ml este concentrația optimă.

Preparatele de hidantoin produc, în special la copii, în doze mari, o serie de fenomene toxice (cefalee, amețeli, ataxie, vărsături, somnolență, erupții cutanate, gingivite hipertrofice, leucopenie, anemii aplastice etc.). Din acest motiv este necesară urmărirea corelației dintre doze și concentrația plasmatică, mai ales în asocierile medicamentoase, în care prin interacțiunile acestor medicamente asociate, concentrația plasmatică poate fi mai scăzută, în pofida dozelor uzuale de fenitoin, care pot da intoxicații. De pildă, Richens și Houghton (1974) au arătat că medicația antituberculoasă (PAS și izoniazide) și cu cloramfenicol poate precipita intoxicația cu fenitoin, prin inhibiția metabolismului acestuia. De asemenea, diazepamul, clordiazepoxidul și carbamezepina, asociate cu terapia hidantoinică, pot să scadă nivelurile plasmatice ale fenitoinului, prin afectarea metabolismului acestuia (Richens și Houghton, 1974). În sfîrșit, s-a atras atenția asupra deficiențelor de acid folic induse de terapia cu medicamente anticonvulsive, îndeosebi cu fenitoin

(Reynolds, 1973 ; Richens și Houghton, 1974), de unde necesitatea de a asocia acid folic în terapia cu doze mari de fenitoin din epilepsiile severe.

Utilizarea terapeutică. Preparatele de fenitoin constituie medicamentele de elecție în toate formele de epilepsie, cu excepția crizelor de absențe petit mal, de obicei administrîndu-se împreună cu un preparat de fenobarbital (Lennox și Lennox, 1960, citați de Popoviciu și colab., 1976 ; Gastaut, 1970 ; Gastaut și Broughton, 1972 ; Dreyer, 1970 ; Livingston, 1970 ; Popoviciu și colab., 1976 ; Woodbury și Fingl, 1975).

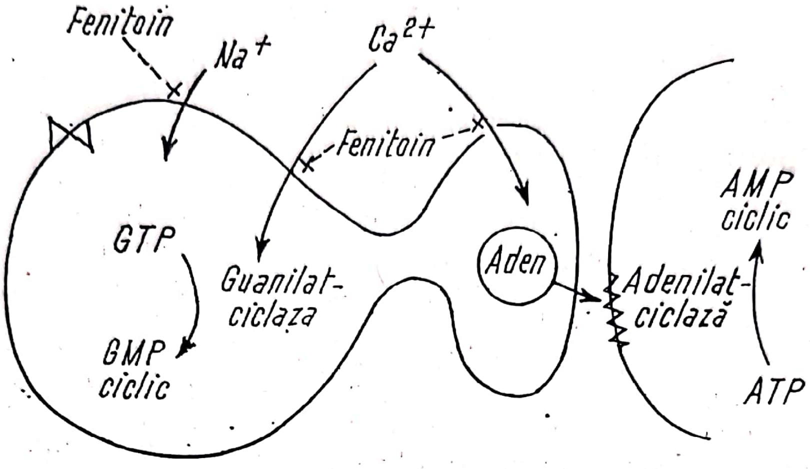


Fig. 116 — Reprezentarea schematică a mecanismelor de acțiune posibile ale fenitoinei. Depolarizarea membranelor neuronale este asociată cu un influx de sodiu în celule. Acesta, la rîndul său, conduce la un ,,uptake'' de calciu, probabil în mai multe compartimente celulare. Calciul crescut în terminațiile presinaptice accelerează eliberarea de ,,neurotransmițători'' și de alte substanțe, care acționează apoi asupra celulelor adiacente.
Creșterea de calciu intracelular provoacă activarea guanilatciclazei și creșterea formării de acid guanidin-monofosforic (GMP) ciclic. Unele substanțe eliberate intracelular, ca de exemplu Adenozina (Aden), activează adenilat-ciclaza în celulele vecine și provoacă creșterea nivelurilor de acid adenozin-monofosforic (AMP) ciclic. S-a sugerat că fenitoina inhibă influxul de sodiu și de calciu. Ca un rezultat al acestor două efecte, creșterile induse prin depolarizare, ale nivelurilor de GMP și AMP ciclic, sînt reduse. Este posibil ca toate aceste efecte să contribuie la acțiunea anticonvulsivantă a fenitoinei.
GTP = acid guanidin-trifosforic. GMP = acid guanidin-monofosforic. AMP = acid adenozin-monofosforic. ATP = acid adenozin-trifosforic. ADEN = adenozina (după Ferrendelli și Kinscherf, 1977).

Cît despre *celelate preparate de hidantoine* menționate de noi anterior, se pare că *preparatele de Ethotoin* (*Peganone, Etotoin*) au valoare terapeutică și în epilepsia temporală și în cea generalizată, avînd și efecte adverse mai mici (pe lîngă o eficacitate mai mică), putîndu-se administra pînă la 2—3 g pe zi. În schimb, *preparatele de Mephenytoin* (*Mesantoin*) sînt în curs de abandonare, datorită marii toxicități, deși s-a dovedit că sînt mult mai active decît fenitoinul (Lennox și Lennox, 1960). Produc erupții morbiliforme, leucopenie, pancitopenie, agranulocitoză, hepatotoxicitate, periarterită nodoasă, lupus eritematos, anemii aplastice etc.

2) *Barbituricele anticonvulsive* sînt puternici agenți antiepileptici, cuprinzînd :

A) *Fenobarbitalul* (5-etil-5-fenil-acid barbituric). Sinonime : Gardenal (Franța) ; Phenobarbital (S.U.A.) ; Luminal (Germania) ; Sevenal (R.P.U.). Se comercializează sub formă de comprimate de 0,015 g și de 0,10 g (100 mg) și fiole, conținînd 200 mg (0,20 g).

Proprietăți farmacologice. Fenobarbitalul este primul antiepileptic efectiv, cel mai puțin toxic, cel mai răspîndit, cel mai ieftin. Conține „denominatorul comun structural“ caracteristic al majorității antiepilepticelor (Harvey, 1975; Woodbury și Fingl, 1975).

Deprimă activitatea tuturor țesuturilor excitabile, țesutul nervos fiind cel mai sensibil. Diminuă conductibilitatea transmembranară pentru Na^+ și K^+ ca și fenitoinul, dar nu influențează „uptake“ -ul de Ca^{++} (Harvey, 1975; Woodbury și Fingl, 1975). Sinapsa este locul de acțiune al compușilor barbiturici. Deprimă EPSP-ul, deprimă selectiv și transmisia în S.N.C. și în ganglionii sinaptici (Harvey, 1975). Reduce sensibilitatea membranei postsinaptice la efectul depolarizant al ACh (Harvey, 1975). Descrește asimilarea de O_2 și produce creșterea conținutului de fosfați macroergici și de glicogen din creier (Harvey, 1975).

Proprietățile anticonvulsivante sînt foarte asemănătoare cu ale hidantoinelor.

Doze: Sugari: 45—150 mg (0,045—0,150 g); Copii mici: 50—200 mg (0,050—0,200 g); Școlari: 100—300 mg (0,10—0,30 g), după greutate; adulți: 100—300 mg (0,10—0,30 g), maximum 0,60 g. În status epileptic: 2 fiole i.v. sau i.m.

Concentrația plasmatică a drogului. La adulți, în administrare cronică, concentrația optimă este de 10 µg/ml/kg doză zilnică, iar la copii este de 5—7 µg.

Utilizare terapeutică: Crizele epileptice de grand mal, crizele corticale focale, status-urile epileptice, profilaxia și tratamentul convulsiilor febrile (Melchior și colab., 1971, 1972, citați de Popoviciu și colab., 1976). Are, în schimb, valoare terapeutică limitată în epilepsia temporală și poate chiar să accentueze absențele petit mal în administrare singulară (Gastaut, 1970; Livingston, 1970; Popoviciu și colab., 1976; Woodbury și Fingl, 1975).

B) *Alte barbiturice. a) Metilfenobarbitalul* (*Mephobarbital, Mebaral*) este un N-metilfenobarbital. Are efecte identice, dar absorbția orală este incompletă și, ca atare, dozele trebuie să fie de două ori mai mari. Se găsește în unele țări (Germania, S.U.A.) sub formă de comprimate de 30 și de 200 mg. Doza pe zi este de 90—180 mg la sugari, de 100—400 mg la copiii mici și de 100—600 mg (0,10 — 0,60 g) la școlari și la adulți.

b) *Metbarbitalul* (*Gemonil*) este un N-metilbarbital. Este mai mult sedativ și mai puțin antiepileptic. Are în schimb efecte bune în spasmele mioclonice infantile (Perlstein, 1950, 1957 — citat de Woodbury și Fingl, 1975).

3) *Deoxibarbituricele*. Aici se încadrează *grupa primidonelor* (*sau a primidonelor*), care, în fond, sînt congeneri ai fenobarbitalului și care sînt eficiente în toate formele de epilepsie, cu excepția absențelor.

Efectele anticonvulsivante sînt foarte asemănătoare cu cele ale fenobarbitalului, motiv pentru care au fost introduse în terapia epilepsiei încă în 1952 de Handley și Stewart (citați de Dreyer, 1970). În ficat, primidonul se transformă în fenobarbital într-o proporție de 50%. Dreyer (1970) chiar și-a pus întrebarea dacă cu primidon nu se face o „fenobarbitaloterapie voalată“ sau „de lux“ la unii pacienți. Totuși s-a constatat că preparatele de primidon sînt mai eficiente și mai selective decît fenobarbitalul în modificarea „pattern“-ului de criză prin electroșoc (Bogue și Carrington, 1953; Goodman și colab. 1953 — citați de Woodbury și Fingl, 1975). Toți autorii sînt de acord (Dreyer, 1970, Gastaut și Broughton, 1972; Woodbury și Fingl, 1975) că trebuie administrat în doze crescînde, în mod treptat și cu prudență la unele cazuri, întrucît are efecte toxice și adverse : manifestări vertiginoase, somnolență, adinamie, grețuri, vărsături, ataxie, diplopie, nistagmus, reacții cutanate morbiliforme, lecucopenie, lupus eritematos, trombocitopenie, reacții psihotice, limfadenopatie, osteomalacie, anemii megaloblastice ș.a.

Preparate și doze : Primidon (preparat românesc : 5-etil-5-fenil-hexahidroprimidon, -4-6-dion), în comprimate de 200 mg ; Primidone, Mysolin (Anglia), Mysoline (Franța), Majsolin (Iugoslavia), Primidonă, Sertan (R.P.U.), Primaclone (Franța).

Se administrează 500—1 500 mg pe zi (la sugari : 150—250 mg ; la copii mici : 250—375 mg ; la școlari și la adulți : 500 — 1 000 mg — rareori 1 500 mg).

Concentrația drogului în plasmă trebuie să fie de 2 μg/ml per mg/kg doză zilnică.

Utilizare terapeutică : Crize tonico-clonice generalizate, crize epileptice focale corticale, epilepsie temporală. În crizele focale corticale și în special în epilepsia temporală este mai eficient în asociere cu preparatele de fenitoin. Se apreciază (Woodbury și Fingl, 1975) că utilizarea sa în combinație cu fenobarbital este ilogică, întrucît în ficat este convertit în doi metaboliți : fenobarbitalul și feniletilmalonamidă (PEMA). Este ineficient în absențele P.M., dar acționează uneori favorabil în crizele mioclonice la copiii tineri.

4) *Preparatele de iminostilbeni* (Carbamazepin, Tegretol, Tegretal) nu se aseamănă, din punct de vedere chimic, nici cu barbituricele, nici cu fenitoinele. Au o structură mai apropiată de antidepresoarele triciclice (Imipramină, Tofranil).

Proprietăți farmacologice. Efectele anticonvulsivante la animal se aseamănă cu cele ale fenitoinelor. Blochează PTP, abolesc componenta tonică extensoare a crizei maximale prin electroșoc și cresc pragul critic, dar în măsură mai mică decît fenitoinele (Woodbury și Fingl, 1975). Produce unele efecte secundare (inapetență, greață, cefalee, tremurături, somnolență, stări alergice cutanate, diplopii, fotosensibilitate, colaps cardiovascular, amețeli, grețuri și vărsături, ataxie), care pot să dispară la reducerea dozelor. S-au semnalat totuși și unele complicații toxice mai grave : leucopenie, purpură trombocitopenică, icter hepatocelular, tromboflebite, insuficiență ventriculară stîngă, lupus eritematos ș.a.

Doze : Se poate administra singur sau în combinație cu alte anticonvulsivante, în doze medii de 600—1 000 mg pe zi (3—5 comprimate de 200 mg), dar în mod gradat, începînd cu doze inițiale de 2 × 100 mg pe zi.

Utilizare terapeutică. Beneficiază cel mai mult epilepsiile temporale (cel puțin două treimi dintre acestea), fie izolate, fie secundar generalizate, inclusiv cele cu tulburări psihice. Aceste preparate nu sînt deloc eficiente în absențele P.M. și în miocloniile infantile. În ultimii ani s-au constatat (Singh și colab., 1974 ș.a.) efecte deosebit de favorabile ale carbamazepinei (în asociere cu difenilhidantoin) și în crizele epileptice grand mal primar generalizate, în care pe lîngă suprimarea crizelor, se influențează și tulburările de personalitate, prin efectele psihotrope ale carbamazepinei.

Concentrația plasmatică este de 1—10 μg/ml. S-a constatat că tegretolul poate descrește concentrația plasmatică de fenitoin, iar concentrația plasmatică a carbamazepinei poate fi mai mică la bolnavii care primesc fenitoin sau fenobarbital (Christiansen și Dam, 1973, citați de Woodbury și Fingl, 1975).

5) *Succinimidele*. a) *Ethosuximida* constituie actualmente medicamentul de elecție în crizele petit mal.

Proprietățile anticonvulsivante atît la om, cît și la animal se aseamănă cu cele ale Trimethadionei (vezi în continuare). S-a apreciat că cel mai important caracter al succinimidelor și al oxazolidindionelor este protecția împotriva crizei electro-clinice pentetrazolice. De asemenea, aceste droguri cresc și pragul de producere a crizelor prin electroșoc.

Toxicitatea este variabilă, în funcție de individ și de doze. Produce uneori leucopenii, trombocitopenii, lupus eritematos și, la unii indivizi, fenomene secundare și adverse asemănătoare cu cele produse de primidone. Dongier și colab. (1961), Dreyer (1970) și Popoviciu și colab. (1976) au raportat, în unele cazuri, episoade psihotice delirante (deși traseele EEG s-au normalizat), care însă au dispărut după întreruperea tratamentului.

Preparate și doze: Ethosuximide (etil-metil-succimide), Zarontin, Suxilep, Ethymal, Suxinutin — în capsule de 250 mg. Doza inițială este de 250 mg la copii și 500 mg la adulți. Se recomandă că se crească cu 250 mg pe săptămînă, pînă la controlul terapeutic al crizelor sau pînă la apariția primelor fenomene toxice. Dozele pe zi sînt următoarele: 250 mg la sugari; 250—1 000 mg la copii mici; 500—2 500 mg la școlari și la adulți. Dozele se iau dimineața (imediat după trezire) și la prînz, eventual și la orele 17, iar în caz de crize nocturne și foarte matinale se administrează și seara la culcare. Preparatele de ethosuccimid se resorb rapid pe cale intestinală (în 30 de minute se găsesc deja în ser și în L.C.R., după 1—2 ore se realizează maximum de concentrație în ser, cît și în L.C.R.). Se elimină abia după 12 ore, încet. Se recomandă să nu se ia anteprandial, întrucît dau inapetență și gastralgii, deși aceste manifestări însoțesc doar prima perioadă a administrării și ele dispar de la sine, sau cu puțină belladonă (Dreyer, 1970). Uneori ne vedem obligați să renunțăm la administrare, în cazul apariției de gastrite hemoragice și/sau vărsături incoercibile și anorexii (Dreyer, 1970; Gastaut și Broughton, 1972), deși noi în astfel de situații am apelat la administrarea în supozitoare.

Concentrația plasmatică a drogului: în administrare cronică la copii este de 2—4 µg/ml per mg/kg doză zilnică.

Utilizare terapeutică. Preparatele de Ethosuximidă sînt mai eficiente decît Trimethadiona în absențele petit mal, precum și în celelalte forme electro-clinice de epilepsie petit mal, în același timp existînd mai puține riscuri de reacții adverse (Dreyer, 1970; Gastaut, 1975; Gastaut și Broughton, 1972; Meinardi și Magnus, 1974; Popoviciu și colab., 1976; Zimmerman și Burgemeister, 1958, 1972 — citați de Woodbury și Fingl, 1975). Aceste preparate sînt ineficiente în alte forme de epilepsie. Se apreciază (Dreyer, 1970; Gastaut și Broughton, 1972; Popoviciu și colab., 1976; Woodbury și Fingl, 1975) că, asociate cu o medicație de bază constînd din Hidantoine sau Primidone, preparatele de Ethosuccimide sînt salutare și în crizele de petit mal picnoleptic și în crizele grand mal combinate cu petit mal.

Dealtfel, este important să se știe că preparatele de Ethosuximidă nu este bine să fie administrate niciodată singure, ci în combinație cu barbiturice, ținîndu-se seama de evoluția crizelor de petit mal spre crize de grand mal și de asocierile acestor două tipuri de crize.

b) *Methsuximida* (N, alfa-dimetil-alfa-fenilsuccimid) se prezintă sub următoarele *denumiri comerciale*, în capsule de 300 mg : Celontin, Petinutin, Petinimid, Petidan, Morfolep [ultimul preparat maghiar, accesibil și la noi în țară, are formula : 1-metil-1 fenil-N- (morfolinil-metilen)-succinimid)].

Are *utilizare terapeutică* nu numai în epilepsiile petit mal, dar și în epilepsiile Grand Mal și mai ales în formele mixte (crize petit mal și grand mal), în epilepsiile mioclonice, precum și în unele forme de epilepsie temporală (Popoviciu și colab., 1976 ; Woodbury și Fingl, 1975).

Doze terapeutice. Toxicitate. Sugari : 150 mg. Copii mici : 150—600 mg. Școlari și adulți : 600—1 800 mg. Se recomandă ca începerea administrării medicamentului să se facă în condiții de spitalizare, întrucît reacțiile alergo-toxice sînt multiple și frecvente (Dreyer, 1970 ; Popoviciu și colab., 1976). Pot apărea și stări febrile, tumefacția ganglionilor limfatici (mai ales cervicali și submandibulari) și procese amigdaliene („febră glandulară" de tip Pfeiffer). În 20—30% din cazuri trebuie să ne așteptăm la efecte secundare (Dreyer, 1970 ; Popoviciu și colab., 1976). Copiii reacționează adesea cu adinamie, somnolență și stări de confuzie. Uneori apar și semne parkinsoniene (Dreyer, 1970 ; Popoviciu și colab., 1976).

c) *Phensuximida* (metil-etil-phenil-succinimide) se prezintă în comprimate de 250 și de 500 mg, sub următoarele denumiri comerciale : Epimid Spofa (Cehoslovacia), Milontin (S.U.A.), Mirontin (S.U.A., Anglia, Elveția) și Lifène (Franța). Este mai puțin eficace decît celelalte succinimide, precum și mai toxică (Woodbury și Fingl, 1975).

6) *Oxazolidindionele*. a) *Trimethadione* (3, 5, 5-trimetil-oxazolidin-2,4-dion) reprezintă prototipul agenților terapeutici contra crizelor petit mal. Sinonime : Tridione, Epidione, Trimedal. Preparatul românesc, poartă denumirea de *Trepal* și se prezintă în comprimate de 150 mg (0,150 g).

Relația structură-activitate. Oxazolidindionele conțin „denominatorul comun structural" al multor alte grupe de agenți antiepileptici, iar substituenții alkyl la Carbonul din poziția 5 sînt deosebit de importanți pentru conferirea unei selectivități de acțiune pentru oxazolidindione, atît ca antagoniști ai efectelor pentetrazolului la animalele de experiment, cît și ca agenți clinici selectivi în terapia crizelor epileptice petit mal, îndeosebi de tipul absențelor (Woodbury și Fingl, 1975 ; Chen și colab., 1963, citați de Woodbury și Fingl, 1975).

Acțiuni farmacologice. Principala proprietate a preparatelor de Trimethadione este acțiunea protectoare împotriva crizelor pentilentetrazolice, acțiune mult mai puternică și diferită față de cea a preparatelor de fenitoin (Everen și Richards, 1944 ; Toman și Goodman, 1948 — citați de Woodbury și Fingl, 1975). În schimb, efectele de atenuare a „pattern"-ului crizei maximale prin electroșoc sînt inferioare față de preparatele de Hidantoine. Schallek și Kuehn (1963) au remarcat că trimethadionele cresc considerabil, chiar în doze mici, pragul de descărcare critică la stimularea repetitivă a nucleului central lateral al talamusului de pisică, în vreme ce preparatele de fenitoină nu au efecte asupra structurilor talamice. Morrell și colab. (1959, citați de Woodbury și Fingl, 1975) au apreciat că Trimethadiona deprimă posibilitățile de proiecție ale activității critice de la focarele corticale la talamus, în timp ce iradierea la alte structuri corticale este relativ neafectată. În schimb, fenitoinele produc efecte opuse. Ținînd seama de rolul deosebit deținut de sistemul talamocortical în geneza crizelor de tipul absențelor, aceste efecte selective ale preparatelor de trimethadione explică eficacitatea lor clinică împotriva acestor tipuri de crize epileptice. După Woodbury şi Esplin (1959, citaţi de Woodbury şi Fingl, 1975), prezintă interes şi efectele acestui grup de droguri asupra transmisiei sinaptice a măduvei spinării, trimethadionele deprimînd în mod selectiv transmisia polisinaptică la pisică, fără să afecteze transmisia monosinaptică. S-a constatat că alte antiepileptice, ca de pildă acetazolamidele, produc „pattern"-uri opuse (Woodbury şi Fingl, 1975). S-a mai remarcat faptul că trimethadionele deprimă foarte puternic şi transmisia medulară în timpul stimulării repetitive, fără a modifica transmisia impulsurilor singulare. În acest mod, ele antagonizează efectele pentilentetrazolului asupra măduvei. Spre deosebire de derivaţii de fenitoin, trimethadionele nu au efecte asupra P.T.P. în măduva spinării. Deşi nu s-au elucidat încă bazele moleculare ale efectelor anticonvulsive ale trimethadionelor, se pare că mecanismele intime de acţiune implică reducerea permeabilităţii neuronilor la K^+. Astfel, reducerea permeabilităţii membranare faţă de potasiu la nivelul neuronilor poate să explice efectele anticonvulsivante.

Toxicitatea acestor preparate este destul de mare, putînd apare: hemeralopie, ameţeli, dermatite exfoliative, discrazii sanguine, hepatite, nefroze, pancitopenie, anemii aplastice, lupus eritematos, limfadenopatii şi chiar sindroame miastenice (Gallagher, 1972, citat deWoodbury şi Fingl, 1975; Dreyer, 1970; Popoviciu şi colab 1976).

Doze terapeutice: La sugari: 150—750 mg pe zi. La copii mici: 300—900 mg (în general, 20—60 mg/kg greutate corporală). La şcolari şi la adulţi: 600—1 800 mg pe zi (cu atentă supraveghere).

Concentraţia plasmatică a drogului. În administrare cronică, se admite o concentraţie medie optimă de 0,6 μg/ml per mg/kg doză zilnică.

Utilizarea terapeutică este doar în absenţele Petit Mal şi numai atunci cînd crizele nu sînt jugulate de preparatele de Ethosuximide (şi în cazurile de intoleranţă la acestea). Totdeauna se impune o strictă supraveghere, ţinînd seama de marea toxicitate a lor, în special în primul an de terapie.

b) *Paramethadionele* (3,5-dimetil-5-etiloxazolidin-2,4-dion) au fost primele utilizate în absenţele epileptice (Davis şi Lennox, 1947, citaţi de Woodbury şi Fingl, 1975). Menţionăm preparatul Paradione, în capsule de 300 mg, care are proprietăţi farmacologice, utilizare terapeutică şi dozaje similare cu trimethadionele, dar toxicitatea şi efectele adverse sînt ceva mai mici decît ale acestora (Lennox şi Lennox, 1960, citaţi de Popoviciu şi colab. 1976).

c) *Etadionele* (3-etil-5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-dion) sînt similare ca efecte, toxicitate şi doze cu celelalte preparate din acest grup.

7) *Benzodiazepinele*. a) *Diazepamul.* S-a arătat că deşi la o privire superficială, preparatele benzodiazepinice nu sînt legate chimic de alte antiepileptice, totuşi atît acestea, cît şi ceilalţi agenţi antiepileptici prezintă o configuraţie sterică similară (Camerman şi Camerman, 1970, citaţi de Woodbury şi Fingl, 1975).

Proprietăţi anticonvulsivante. Acţiunile anticonvulsivante ale diazepamului şi ale Mogadonului au fost stabilite încă de Randall şi colab. (1963, 1965). S-a stabilit că aceste preparate oferă o bună prevenţie faţă de crizele pentetrazolice (Millichap, 1969, citat de Woodbury şi Fingl, 1975). De asemenea, suprimă iradierea activităţii critice produsă de focare epileptogene situate în cortexul cerebral, în talamus și în structurile limbice, dar nu abolesc descărcarea anormală a focarului (Browne și Penry, 1973, citați de Woodbury și Fingl, 1975). S-a mai stabilit că suprimă activitatea polisinaptică la nivel medular și că benzodiazepinele scad remarcabil activitatea neuronală în F.R. mezencefalică. S-a sugerat că proprietățile anticonvulsivante — și în general efectele exercitate asupra S.N.C. — rezultă din „mimarea" de către benzodiazepine a efectelor puternic inhibitorii ale neurotransmitterului recent izolat — glicina — la nivelul sinapselor sensibile la stricnină (Young și colab., 1974). Succesele spectaculoase obținute în terapia status-ului epileptic, a sindroamelor mioclonice hipsaritmice și a bolii Lennox-Gastaut au trezit interesul tuturor clinicienilor, deși lipsesc observațiile de lungă durată în terapia cu diazepam (Gibbs și Anderson, 1965; Mattson, 1972). Dreyer (1970) a susținut că succesul terapiei cu Diazepam nu este de lungă durată, efectele antiepileptice trecînd repede.

Toxicitatea este redusă. În doze mari se produc hipotonii, tulburări de coordonare, dizartrii, amețeli, tulburări de atenție și creșterea apetitului (sau invers, anorexie).

Preparate și doze: Diazepam, Valium, Seduxen (comprimate de 2, de 5 și de 10 mg; fiole de 2 ml, conținînd 10 mg; supozitoare de 5 și de 10 mg).

Doza pe zi: 1 mg la sugari, iar în status, 2—4, chiar pînă la 10 mg (lent); la copii mici: 3 × 2 mg, iar în status 4—10—20 mg; la școlari și la adulți: 3 × 5—10 mg, iar în status 50—100 mg.

Concentrație plasmatică a drogului: 0,1—1 μg/ml în administrare cronică.

Utilizare terapeutică: Majoritatea autorilor (Gibbs și Anderson, 1965; Dreyer, 1970; Gastaut și Broughton, 1972; Browne și Penry, 1973; Popoviciu și colab., 1976) sînt de acord că preparatele de Diazepam constituie agenții de elecție pentru terapia de atac a status-ului epileptic de orice tip, în care au eficacitate remarcabilă în 80—90% din cazuri. De asemenea, sînt preparate de elecție în terapia unor forme de epilepsie (boala lui Lennox-Gastaut, miocloniile infantile, epilepsiile mioclonice și akinetice, alte crize la copiii mici), în doze de 0,1—1 mg/kg, în asociere cu alte antiepileptice (Gastaut și Broughton, 1972; Sorel, 1964; Popoviciu și colab., 1976; Woodbury și Fingl, 1975).

b) *Nitrazepamul* (*Mogadon*) influențează direct neocortexul și F.R. și scade excitabilitatea unor zone ale sistemului limbic (amigdală, hipocamp), ale talamusului și hipotalamusului (Randall și colab., 1965; Mattson, 1972). Rezultate excelente, chiar spectaculare, se semnalează de tot mai mulți clinicieni în crizele de P.M. mioclonic, în majoritatea crizelor epileptice ale primei copilării, ca de pildă în boala West și în sindroamele de tip West, în boala Lennox-Gastaut și în crizele akinetice, precum și în unele crize psihomotorii (Dreyer, 1970; Gastaut și Broughton, 1972; Gibbs și Anderson, 1965; Meinardi și Magnus, 1974; Peterson, 1967; Popoviciu și colab., 1976; Sorel, 1961, 1964).

Nitrazepamul (Mogadon) se prezintă în tablete de 5 mg (în unele țări și în sirop, 20 pic. = 5 mg). Dozele pe 24 de ore sînt de 0,5—1 mg/kg corp la sugari, de 3 × 2,5 — 3 × 5 mg la copii mici și de 10—30 mg la școlari și la adulți.

c) *Clonazepamul* (preparatul francez Rivotril) este din ce în ce mai mult recomandat de mulți cercetători (Gastaut, 1975; Gastaut și Broughton, 1972; Ponce, 1972; Sallou, 1976) îndeosebi în absențele petit mal (simple și mioclonice), în status-urile epileptice, în crizele akinetice și amiotonice, precum și în boala Lennox-Gastaut. Recent, o serie de autori, ca de pildă Lehtovaara (1974), au remarcat efecte favorabile cu clonazepam (Rivotril) nu numai în crizele petit mal, dar și în crizele grand mal severe și în epilepsiile temporale severe (în asociere cu carbamazepine și cu fenitoin). Goldberg și Dorman (1976) au obținut remarcabile rezultate cu clonazepam în epilepsiile mioclonice de diverse tipuri și etiologii.

Se găsește în comprimate de 2 mg și în fiole de 1 ml (2 mg). Se administrează 3 × 0,5 mg pe zi, putîndu-se ajunge pînă la 3 × 1 mg, sau chiar 3 × 2 mg pe zi. În status-urile epileptice se pot administra 1—4 mg (1 mg în 10 secunde i.v.), cu suprimarea crizelor pentru cîteva ore (pînă la 4 ore) (Ponce, 1972).

d) *Clordiazepoxidul* (Librium, Napoton, Elenium) se prezintă sub formă de drageuri de 5, de 10 și de 25 mg, sau în capsule de 10 mg. Preparatul românesc Napoton se găsește în drageuri de 5 și de 10 mg.

Deși Randall (1961) a evidențiat experimental certe proprietăți anticonvulsivante ale Clordiazepoxidului și o serie de autori (citați de Mattson, 1972) relatează bune efecte antiepileptice, totuși alții (ca de pildă Livingston, 1961, citat de Dreyer, 1970) neagă eficacitatea antiepileptică a acestui grup de benzodiazepine. Noi considerăm că, la ora actuală, dispunînd de alte preparate mai eficiente, nu se va administra clordiazepoxidul (Napotonul) decît în caz de intoleranță la aceste preparate și eventual la copii (în nici un caz la sugari) în doze de 15—100 mg pe zi (în funcție de vîrstă). La copii influențează favorabil și tulburările caracteriale și de afectivitate (Soulayrol și colab., citați de Tudor și Stoica, 1967).

8) *Acetilureele*. a) *Phenacemida* (*fenilacetilureea*), substanță foarte asemănătoare ca structură cu 5-fenilhidantoinul, a fost introdusă în tratamentul epilepsiei de Gibbs și colab. în 1949. Datorită serioasei toxicități a preparatului, se recomandă a se utiliza doar în formele de epilepsie temporală (îndeosebi psihomotorie) și în absențele atipice din encefalopatia epileptică infantilă cu vîrfuri-unde lente difuze rezistente la alți agenți terapeutici, în asociere cu alte droguri și doar cu supraveghere foarte atentă (Gastaut și Broughton, 1972; Popoviciu și colab., 1976). Efectele toxice sînt numeroase (anorexie, greață, vărsături, icter prin hepatită toxică, leucopenie, anemie aplastică, tulburări psihice pînă la psihoze toxice, nefroze) și din acest motiv, Coatsworth și Penry (1972, citați de Woodbury și Fingl, 1975) denumesc acest preparat „drug of least resort'', îl recomandă doar în cazuri cu totul speciale și propun chiar monitorizarea bolnavilor tratați (explorări permanente hepatice, renale, hematopoietice).

Preparate și doze. Phenacemide, Epiclase (Franța), Phenurone (S.U.A.), Fenacemid (preparat românesc), în comprimate de 500 mg (0,5 g). Se administrează între 1,5—5 g pe zi. Fenilacetilureea intră și în compoziția preparatului francez Trinuride, care are următoarea formulă : fenilacetiluree 0,20 g; fenitoin 0,04 g și fenobarbital 0,015 g.

b) *Fenilcloracetilureea* este un preparat mai puțin toxic, care de asemenea se administrează în combinație cu alte antiepileptice, intrînd astfel într-o altă combinație de Trinuride (70 mg fenil-cloracetiluree, difenilhidantoin 40 mg și fenobarbital 15 mg.

c) *Sulfonamidele* sînt inhibitori ai anhidrazei carbonice, al căror prototip este *Acetazolamida* (Diamox, Ederen). Acetazolamida posedă proprietăți anticonvulsivante atît la om, cît și la animal și constituie un agent antiepileptic efectiv, în special în terapia absențelor petit mal, dar mai ales în epilepsiile copiilor encefalopați (cu manifestări de hipertensiune intracraniană prin tulburări de resorbție lichidiană) și în crizele epileptice catameniale (în zilele care precedă ciclul menstrual). S-a constatat că proprietățile anticonvulsivante ale inhibitorilor anhidrazei carbonice se bazează pe o serie de efecte ale acestora : astfel abolesc componenta tonică extensoare a convulsiilor maximale produse prin electroșoc, cresc pragul critic și protejează împotriva crizelor audiogene și a celor produse prin deprivare de mari concentrații de CO_2. În măduvă, deprimă în mod selectiv căile monosinaptice. De asemenea, cresc pragul de stimulare a structurilor diencefalice. Aceste efecte, s-a constatat că rezultă din inhibiția anhidrazei carbonice a celulelor gliale, cu acumulare consecutivă de CO_2 și cu reducerea fluxului de sodiu la neuroni (Woodbury și Kemp, 1970 ; Woodbury și Fingl, 1975).

10) *Sultiamul* (Ospolot, Trolone, Elisal) reprezintă un alt inhibitor al anhidrazei carbonice, în mod larg utilizat în Europa în ultimii ani pentru terapia crizelor psihomotorii și a epilepsiilor jacksoniene. Este cel mai puternic analog al seriei de N-aril-butan-sultami. Structura Sultiamului este oarecum similară cu cea a sulfanilamidei și, ca și Acetazolamida, este un puternic inhibitor al anhidrazei carbonice. S-a constatat (Wirth și colab., 1961, citați de Green și Kupfenberg, 1972) că proprietățile anticonvulsive ale sultiamului se bazează pe efectele sale de abolire a componentei clonice a crizelor induse electric, fiind, sub acest aspect, mult mai puternic decît fenobarbitalul (de 140 de ori) și decît difenilhidantoina. Acest efect se bazează pe inhibiția anhidrazei carbonice, existînd un paralelism între gradul acțiunii anticonvulsive și gradul de inhibiție a anhidrazei carbonice (Tanimukai și colab., 1965, citați de Green și Kupferberg, 1972). O doză care inhibă 14% din anhidraza carbonică din eritrocite, blochează 50% din enzima cerebrală.

Clinic, sultiamul are remarcabile acțiuni în epilepsia psihomotorie, fără să dea decît minime efecte secundare (Engelmeier, 1960 ; Flügel și colab., 1960 ; Haran, 1962 ; La Veck și colab., 1962 ; Liske și Forster, 1963 ; Rabe, și colab., 1962 ; Raffauf, 1960 — citați de Green și Kupferberg, 1972 ; Dreyer 1970). Are efecte bune și în crizele psihomotorii și în automatismele copiilor (Bray și Bower, 1963 ; Ingram și Ratcliffe, 1963 — citați de Green și Kupferberg, 1972 ; Livingston, 1970). Doza medie este de 600 mg pe zi, în mai multe prize.

11) *Acidul gama-amino-beta-hidroxibutiric* (*Gamibetal*) se găsește în comprimate de 0,5 g, în pulbere și în fiole de 0,5 și 1 g. Dozele terapeutice sînt de 1—4 g pe zi, în funcție de vîrstă. Deși mult apreciat de unii autori, în special japonezi, experiența noastră personală (Popoviciu și colab., 1976) nu ne permite aprecieri prea favorabile, cu excepția unor rezultate mulțumitoare în crizele P.M. frecvente, în maladia West și în status-urile epileptice.

12) *Acidul N-propil-acetic* sau *Di-n-Propil-Acetat de Sodiu* sau *Sodium Valproate* [preparatele Dépakine (Franța), Convulex (Austria), Propymal (Olanda), Epilim (Anglia)] sînt recomandate călduros de o serie de autori în ultimii ani (De Biolley și Sorel, 1969 ; Gastaut, 1975 ; Bergamini și colab., 1970 ; Jeavons și colab., 1977 ; Meinardi și Magnus, 1974 ; Pateisky,

1975). Aceste preparate (care acționează ca inhibitoare transaminazice (vezi schema metabolică), se prezintă în comprimate de 0,20 g, în capsule de 150 și de 300 mg și în soluție de 0,20 g pe ml (1 picătură = 5 mg). Se administrează în doze zilnice de 600—900 mg la adulți sau la copii în doze de 20—30 mg/kg corp pe zi, după vîrstă. Dépakine-ul, Convulexul, Valproatul de sodiu și preparatele înrudite se pot administra în orice formă de epilepsie (dar mai ales în epilepsia P.M. de tipul absențelor, picnolepsiilor și al crizelor astatice și mioclonice), în boala Lennox-Gastaut și în epilepsia Grand Mal asociată cu crize Petit Mal), fie singure, fie în asociere cu un preparat anti-P. M., sau cu un anti-epileptic (fenobarbital, fenitoin sau carbamazepin) (Pateisky, 1975 ; Jeavons și colab., 1977). Este recomandabil ca, de obicei, la începutul terapiei, să se asocieze aceste preparate cu alte preparate antiepileptice, urmînd ca pe parcurs, în caz de eficacitate, să se continue cu Valproat de Sodiu, prin reducerea și eventual sustragerea treptată a celorlalte preparate antiepileptice (Jeavons și colab., 1977).

13) *Alte medicamente utilizate ca adjuvante în terapia epilepsiei*: A) *ACTH-ul și Corticosteroizii* sînt recomandați tot mai mult în ultimii ani (Dreyer, 1970 ; Gastaut, 1975 ; Livingston, 1970 ; Popoviciu și colab., 1976 ; Sorel, 1958, 1964, 1972), în special în epilepsia infantilă (îndeosebi în sindroamele West și în sindroamele Lennox-Gastaut). *ACTH*-ul se administrează zilnic i.m. (sau în perfuzii) în doze de 5 u.i. pe kg corp. Dintre corticosteriozi, se administrează de preferință *derivații de dexametazon*, în doze de 0,3—0,5 mg/kg corp (preparatul românesc accesibil fiind *Superprednolul* : 9 alfa-fluoro-16-metil-prednisolon, în comprimate de 0,0005 g), cu eficacitate bună, chiar spectaculară, în encefalopatiile hipsaritmice, în boala Lennox-Gastaut și în unele forme de epilepsie P.M. (Dreyer, 1970 ; Gastaut și Broughton, 1972 ; Popoviciu și colab., 1976). Un alt preparat eficace este *prednizolonul*, în doze de 2—10 mg/kg corp. Gastaut și Broughton (1972) recomandă și *hidrocortizonul*, în doze de 5—20 mg/zi. Ca metodologie, Gastaut și Broughton (1972) recomandă să se administreze corticosteroizii în doze mari timp de 4 săptămîni, apoi cu o scădere progresivă tot la 3 săptămîni și apoi pauză de terapie pentru perioade de 4—6 săptămîni.

B) *Preparatele de Quinacrine* [Atebrine (S.U.A.), Mepacrine, (Franța)] sînt recomandate de Gastaut și Broughton (1972), în comprimate de 100 mg, în doze de 50-100 mg pe zi, în absențele P. M. tipice refractare la simpla medicație „antipetit mal".

C) *Bromurile*, primele utilizate în terapia epilepsiei, se mai administrează și astăzi cu bune rezultate, sub formă de bromuri de sodiu, potasiu sau amoniu (600—1 900 mg pe zi la copii, 1 500—3 000 mg pe zi la adulți), în special în crizele generalizate tonico-clonice și tonice, în crizele unilaterale și în unele forme mioclonice la copii (Livingston, 1970 ; Gastaut și Broughton, 1972), precum și la femeile gravide, la care nu este permisă administrarea medicației antiepileptice majore.

D) *Amfetaminele* (Benzedrina, Ortédrine, Dexedrine, Maxiton, L-Amphétamine) se utilizează pentru a contracara efectele barbituricelor și ca adjuvante în terapia absențelor petit mal, în doze de 5—20 mg pe zi, asociate cu preparate de dione și de succinimide (Gastaut și Broughton, 1972). De asemenea, se mai administrează în epilepsiile morfeice (Dreyer, 1970; Gastaut și Broughton, 1972; Popoviciu și colab., 1976).

E) *Cofeina* se utilizează pentru a amenda efectele hipnogene ale barbituricelor și pentru a preveni absențele „de ațipire", în doze de 20 mg la 100 mg fenobarbital (Gastaut și Broughton, 1972). În experiența lui Arseni, cofeina asociată fenobarbitalului (în prafuri sau cașete, 1 cg. de fenobarbital corespunzînd la 1 mg de cofeină) are efecte foarte favorabile în absențele Petit Mal.

F) *Piridoxina* (*Vitamina B_6*). Sînt trei situații în care crizele epileptice sînt în strînsă legătură cu metabolismul piridoxinei (Gastaut și Broughton, 1972; Popoviciu și colab., 1976) și în care asocierea vitaminei B_6 în terapie este indispensabilă și salutară: a) Epilepsiile piridoxin-dependente, care sînt datorite unui inadecvat aport (metabolic) de piridoxină. În acestea, testul de încărcare cu triptofan („tryptophane-loading") este pozitiv și sînt necesare moderate doze de vitamină B_6; b) Piridoxin-dependența este o condiție în care organismul are suficiente cantități de vitamină B_6, dar S.N.C. nu le poate metaboliza corect. Testul de încărcare cu triptofan este negativ. Sînt necesare doze mari de vitamină B_6; c) Crize epileptice pot rezulta și dintr-o avitaminoză B_6, derivată din competiția cu unele substanțe exogene anti-vitamină B_6, primite de organismul respectiv (ca de pildă în cursul terapiei cu izoniazide). Testul de încărcare cu triptofan este pozitiv. Terapia include în mod obligatoriu și oprirea administrării de substanțe anti-vitaminice.

G) *Substanțe psihotone de reglare metabolică*: a) *Centrofenoxinele* (Meclofenoxat — preparat românesc; Meclofenoxatehydrochlorid; Centrophenoxine; Lucidril — produs italian) sînt stimulente și reglatoare metabolice ale celulelor nervoase cortico-subcorticale (îndeosebi corticale și diencefalice). Se asociază adesea cu anticonvulsivante în terapia epilepsiei. Meclofenoxatul românesc se prezintă sub formă de comprimate de 100 mg. Se administrează la adulți 200 mg — 1 g pe zi (dimineața și la amiază), iar la copii — 100—600 mg pe zi.

b) *Piritoxina* (preparatul Encephalol — Merck sau Enerbol polonez) se administrează sub formă de comprimate, drageuri sau soluție (300—600 mg în 24 de ore), cu efecte de ameliorare a capacității de fixare a memoriei și a reactivității psihice și de normalizare a ritmului somn-veghe, mai ales la epilepticii cu tulburări psihice, precum și pentru compensarea unor efecte soporifice ale medicației antiepileptice de bază.

c) *Acidul glutamic* (Glutarom — preparat românesc; Clerégil — preparat francez; Risatarun — R.F.G.) și *glutamații* se administrează fie în comprimate (Glutarom—2-6 drageuri de 400 mg), fie soluție buvabilă, fie injectabil (fiole de glutamat de sodiu de 10 ml sol. apoasă, conținînd 1 g substanță) în unele forme de epilepsie, pentru aceleași efecte neurometabolice și de compensare a efectelor secundare soporifice, adinamizante, ale antiepilepticelor.

13.4 PRINCIPII DE ALEGERE A DROGURILOR PENTRU TERAPIA EPILEPSIILOR. RECOMANDĂRI DE TERAPIE INDIVIDUALIZATĂ PE FORME ELECTROCLINICE DE EPILEPSIE

13.4 1. PRINCIPII DE ALEGERE A DROGURILOR

a) Alegerea inițială a drogului se face pe baza tipului de criză, a datelor anamnestice-evolutive și pe baza aspectelor EEG. După expresia lui Woodbury și Fingl (1975), medicația este selectată la „fit the fit''. Pentru acest deziderat este necesar un diagnostic corect.

b) Se aleg în primul rînd „agenții antiepileptici primari''.

c) Administrarea se face vreme îndelungată și cu precisă regularitate (vezi subcap. „principii generale'').

d) Se apreciază și efectele secundare, precum și posibilitățile de control hematologic, clinic, EEG etc.

e) Chiar cînd se anticipează că este necesară o terapie multidrog, totuși medicația se inițiază cu un singur drog.

f) Dozajul inițial este cel sperat că va produce o concentrație plasmatică necesară pentru a fi clinic eficace. Totuși, pentru a evita efectele adverse, se poate iniția o terapie cu doze mai reduse și apoi se crește în mod gradat. Dozele foarte mari, toxice, se dau doar în urgențe, dar cu control atent al efectelor adverse.

g) Dozajul se crește la intervale adecvate, cu monitorizarea concentrației plasmatice a drogului sau a drogurilor respective.

h) Dacă un singur drog se dovedește că nu este adecvat pentru controlul crizelor în doze maxime tolerate, se substituie cu un alt drog sau i se adaugă un alt drog.

i) Determinarea concentrației plasmatice a drogului la intervale adecvate facilitează mult ajustarea dozajului, în funcție de diferențele individuale în metabolizarea și eliminarea drogului, în vederea obținerii efectelor maxime și a minimalizării efectelor adverse la doza dată, fără „sacrificarea controlului crizei'' (Woodbury și Fingl, 1975).

Astfel, dacă stăpînirea terapeutică a crizei nu este completă, monitorizarea prin determinări de concentrație plasmatică poate să ne ajute în alegerea între ajustarea dozajului medicației existente, substituirea cu un alt drog, sau adăugarea unui al doilea drog. De asemenea, această monitorizare periodică în timpul menținerii terapiei poate depista eventuala deficiență a pacientului în însușirea medicației conform prescripției.

Cunoașterea concentrației plasmatice a drogului poate fi, de asemenea, deosebit de utilă, în cursul terapiei multidrog („multiple drug'') (Woodbury și Fingl, 1975). De pildă, dacă apare toxicitatea, această monitorizare ne ajută să identificăm drogul responsabil și eventual, în cazul apariției interacțiunii farmacochinetice, ne va ghida în reajustarea dozajului. Ca atare, monitorizarea concentrației plasmatice a drogului și/sau a drogurilor este de mare utilitate totdeauna cînd terapia nu este satisfăcătoare, sau cînd aceasta se asociază cu fenomene de toxicitate sau cu un răspuns clinic neașteptat sau atipic (Woodbury și Fingl, 1975).

13.4.2. ALEGEREA MEDICAMENTELOR PENTRU DIFERITELE FORME SPECIFICE DE EPILEPSIE. RECOMANDĂRI DE TERAPIE INDIVIDUALIZATĂ PE FORME ELECTROCLINICE

Vom prezenta pe scurt diversele medicații, în funcție de formele electroclinice de epilepsie, după experiența noastră și a altor autori (Dreyer, 1970; Gastaut și Broughton, 1972; Gastaut, 1975; Meinardi și Magnus, 1974; Popoviciu și colab., 1976; Voiculescu și colab., 1973; Woodbury și Fingl, 1975). Pentru detaliere, vezi schema terapeutică (după Rudolf Dreyer, 1970, modificată de noi)

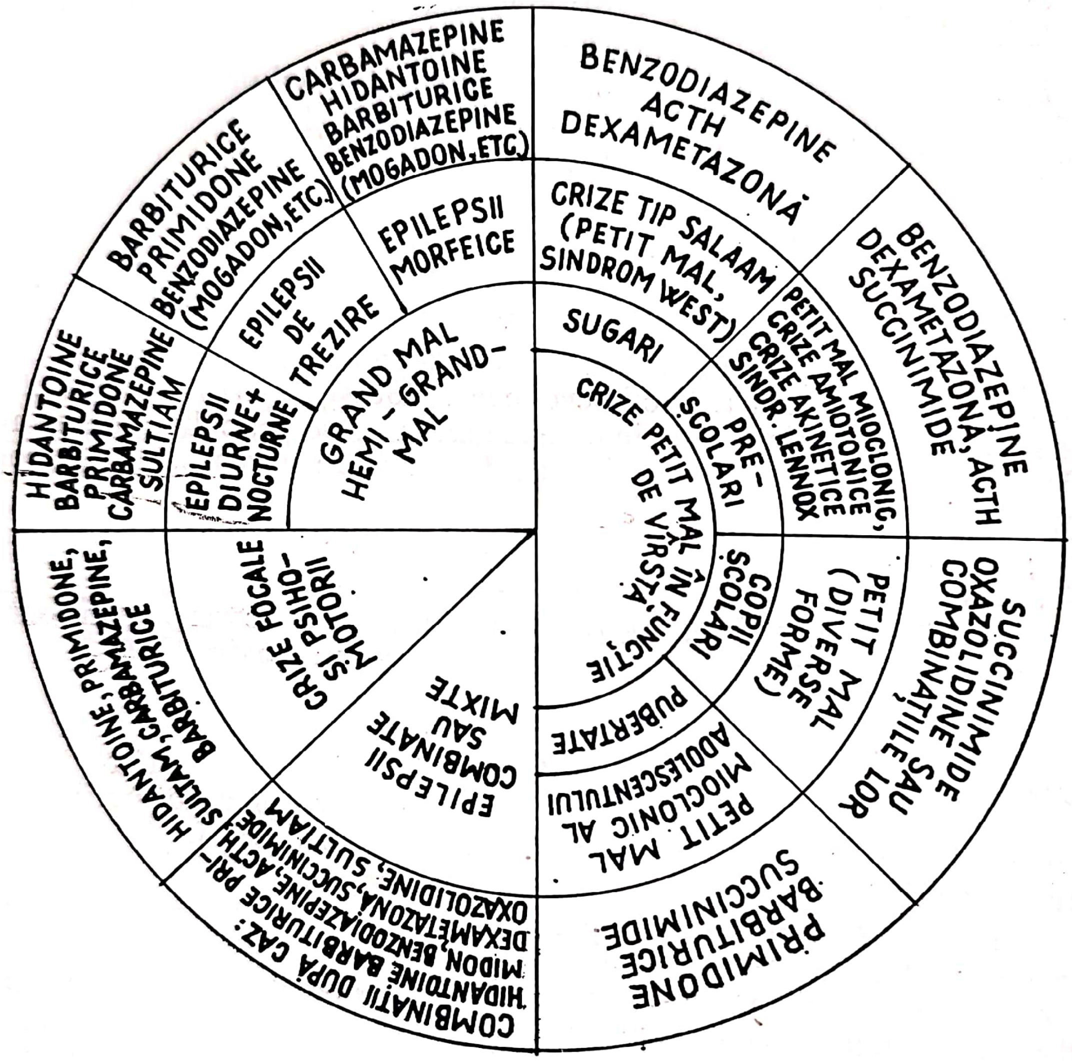

CARBAMAZEPINE
HIDANTOINE
BARBITURICE
BENZODIAZEPINE
(MOGADON, ETC.)
BENZODIAZEPINE
ACTH
DEXAMETAZONĂ
BARBITURICE
PRIMIDONE
BENZODIAZEPINE
(MOGADON, ETC.)
EPILEPSII MORFEICE
CRIZE TIP SALAAM (PETIT MAL, SINDROM WEST)
BENZODIAZEPINE
DEXAMETAZONĂ, ACTH
SUCCINIMIDE
PETIT MAL MIOCLONIC, CRIZE AMIOTONICE CRIZE AKINETICE SINDR. LENNOX
EPILEPSII DE TREZIRE
SUGARI
HIDANTOINE
BARBITURICE
PRIMIDONE
CARBAMAZEPINE
SULTIAM
EPILEPSII DIURNE+NOCTURNE
GRAND MAL HEMI-GRAND-MAL
CRIZE PETIT MAL ÎN FUNCȚIE DE VÎRSTĂ
PRE-ȘCOLARI
COPII ȘCOLARI
PETIT MAL (DIVERSE FORME)
SUCCINIMIDE
OXAZOLIDINE SAU
COMBINAȚIILE LOR
HIDANTOINE, PRIMIDONE, SULTIAM, CARBAMAZEPINE, BARBITURICE
CRIZE FOCALE PSIHO-MOTORII ȘI MOTORII
EPILEPSII COMBINATE SAU MIXTE
PUBERTATE
PETIT MAL MIOCLONIC AL ADOLESCENTULUI
COMBINAȚII DUPĂ CAZ: HIDANTOINE BARBITURICE PRIMIDON, BENZODIAZEPINE, DEXAMETAZONĂ, SUCCINIMIDE, ACTH, OXAZOLIDINE, SULTIAM
PRIMIDONE
BARBITURICE
SUCCINIMIDE

Fig. 117 — Schemă terapeutică a diferitelor forme de epilepsie (după Dreyer, 1970, modificată de noi).

1) *Epilepsiile tonico-clonice Grand Mal.* S-a arătat (Woodbury și Fingl, 1975) că preparatele de fenitoin sînt cele mai eficiente, abolind crizele în 60–65% din cazuri și reducînd frecvența

și severitatea la alți 20% din bolnavi. Fenobarbitalul este mai puțin efectiv, dar cu toate acestea este primul agent terapeutic de ales, întrucît este mai puțin toxic și mai ieftin. În caz de nereușită cu unul dintre acestea, este preferabil să se asocieze fenitoinul cu fenobarbitalul. Ținîndu-se seama de dependența deosebită a unor crize Grand Mal primar generalizate, de stările de somn și de veghe, respectiv de ritmurile somn-veghe, o serie de lucrări (Christian, 1960; Dreyer, 1970; Gastaut și Broughton, 1972; Janz, 1974; Popoviciu și colab., 1976) au stabilit unele noi linii directoare în terapia crizelor de Grand Mal, după cum urmează:

a) *Epilepsiile G.M. din timpul somnului*. Autorii citați mai sus sînt de acord că trebuie ales fenitoinul. De aceea, pentru pacienții care au astfel de crize, trebuie prescris fenitoin în doza cea mai eficientă, seara, asociat de obicei cu primidon. Cei care au crize dimineața, devreme (în stările tranziționale spre veghe, sau la trezire) beneficiază de forma retard a fenitoinului. Nu toți epilepticii reacționează bine imediat la fenitoin. În aceste cazuri este indicată încercarea cu mephenitoin și/sau carbamazepin. Dar, în epilepsiile G.M. de somn, cea mai bună combinație, după părerea noastră, care concordă cu a altora (Dreyer, 1970; Janz, 1974) este: fenitoin și fenobarbital sau fenitoin și primidon. Fenobarbitalul la unii bolnavi se înlocuiește cu mogadon (Nitrazepam). Uneori chiar primidonul singur poate fi eficient la bolnavii refractari la fenitoin și fenobarbital, totuși fiind preferabil să se administreze asociat cu fenitoin. Atragem atenția asupra faptului (valabil și pentru alte forme de epilepsie) că asocierea primidonului cu fenobarbitalul este ilogică (Woodbury și Fingl, 1975), din considerentele expuse la farmacodinamia preparatelor de primidonă.

b) *Epilepsiile G.M. „de trezire“*. În epilepsiile de trezire, fenobarbitalul sau primidonul au un efect mai bun decît fenitoinul.

c) *Epilepsiile G.M. diurne și nocturne* („difuze“ după Dreyer, 1970). Cea mai bună terapie este cea combinată (fenobarbital sau primidon și fenitoin). Medicația este în funcție de frecvența și gravitatea crizelor, de toleranța fiecărei substanțe din combinație, de configurația traseelor EEG și mai ales de distribuția „cronologică“ a crizelor.

2) *Crizele parțiale* (*focale*) se tratează, bineînțeles, mai întîi etiologic. Terapia simptomatică este de obicei eficace cu fenobarbital și preparate de hidantoină (fenitoin), știindu-se că aceste crize focale corticale răspund la fel de bine la aceeași terapie ca și crizele generalizate. Alteori, este necesară asocierea de fenitoin și primidon. Carbamazepinele vin în ajutor în caz de insucces, fie administrate singure, fie în asociere cu fenitoin și fenobarbital. Rareori este necesar să apelăm la fenacemid (din experiența personală și din recomandările făcute de Meinardi și Magnus (1974), de Janz (1969) și de Dreyer (1970). Unii relatează rezultate remarcabile cu Di—N—Propyl — Acetat de Sodiu (Dépakine sau alte preparate similare) (De Biolley și Sorel, 1969).

3) *Epilepsiile cu crize psihomotorii și alte crize focale temporale* (psihosenzoriale etc.). Important pentru terapia crizelor parțiale cu simptomatologie complexă în general și a celor psihomotorii în special este distincția epilepsiei psihomotorii „pure“ de cea combinată, primară sau secundară. Tratamentul epilepsiei psihomotorii trebuie să vizeze și evitarea modificărilor de caracter, medicul trebuind să știe că terapia „urmează cărarea îngustă dintre

scăderea crizelor şi decompensările psihice cronice" (Popoviciu şi colab., 1976). Dacă sînt numai crize psihomotorii, terapia se începe cel mai bine cu carbamazepin. Dacă succesul nu este cel aşteptat, se administrează fenitoin şi fenobarbital, sau fenitoin în combinaţie (primidon + fenitoin + eventual carbamazepin), după cum recomandă şi Dreyer (1970) şi Meinardi şi Magnus (1974). Se poate folosi primidon singur sau în combinaţie. În cazuri terapeutice deosebite se poate înlocui cu mefenitoin. Trebuie să se ştie faptul că fenobarbitalul singur este insuficient contra crizelor temporale, iar fenitoinul singur poate lăsa un reziduu de crize focale (cu manifestări psihosenzoriale) sau disritmii focale EEG subclinice (Popoviciu şi colab., 1976; Woodbury şi Fingl, 1975).

Nu trebuie uitat nici sultiamul, care poate fi folosit cu succes în doze mici, combinat şi cu primidon, chiar dacă se continuă cu carbamazepin sau cu fenitoin. Sorel (1961) şi Meinardi şi Magnus (1974) au recomandat în crizele focale temporale sau din regiunile hipocampo-temporale, fenilacetilureea, sau mai bine feniletilacetilureea. Dacă crizele sînt atipice şi traseele nu evidenţiază un focar constant şi clar şi se recunosc şi elemente EEG „centrencefalice", atunci se poate încerca cu methsuccimid singur, sau cu o combinaţie cu carbamazepin sau primidon (Dreyer, 1970; Meinardi şi Magnus, 1974). Clordiazepoxidul este foarte bun în multe cazuri, oferind atît o protecţie anticonvulsivă în această formă, cît şi o ameliorare a tulburărilor psihice (Dreyer, 1970). Crizele psihomotorii din prima copilărie sînt foarte greu de influenţat. De obicei se recomandă un tratament clinic prelungit, pentru a găsi cea mai bună medicaţie şi pentru a putea încerca toate posibilităţile terapeutice. O clarificare diagnostică deosebit de atentă necesită crizele psihomotorii, care apar prima oară, izolate, după vîrsta de 30 de ani. Dacă se descoperă un proces vascular cerebral, atunci se tratează. Adăugarea drogurilor anticonvulsive se face şi în funcţie de rezultatul terapiei tulburărilor de circulaţie. Terapia formelor psihomotorii combinate cu crize Grand Mal merge pe linia asocierilor medicamentoase şi în funcţie de formele de accese Grand Mal. În formele rebele la terapia obişnuită, se poate încerca o combinaţie de fenitoin cu primidon şi Dépakine (Meinardi şi Magnus, 1974; Popoviciu şi colab., 1976).

4) *Crizele de Petit Mal mioclonice, amiotonice akinetice (inclusiv sindromul Lennox-Gastaut).* Se face o profilaxie a viitoarei epilepsii Grand Mal cu fenobarbital sau primidon, eventual şi cure cu dexamethason. După cunoştinţele de azi, cel mai bine este să se înceapă cu benzodiazepine, respectiv cu Mogadon sau Nitrazepam (Gastaut şi Broughton, 1972; Meinardi şi Magnus, 1974; Popoviciu şi colab., 1976). Toleranţa este bună. Simptomele de supradozare se pot manifesta prin acţiunea hipnotic-sedativă, sau printr-o nelinişte psihomotorie remarcabilă. Dacă însă copiii reacţionează la Nitrozepam printr-o încetare bruscă a crizelor, atunci prognosticul este relativ bun şi pericolul recidivei este mai mic.

O altă terapie de succes este cea cu succinimide (unul din preparatele amintite anterior). În condiţii clinice se pot încerca doze pînă la 8 capsule de Ethosuximide sau Methsuximide, dar din cauza efectului provocator de crize Grand Mal al succinimidelor, este obligatoriu să se asocieze şi un barbituric sau o hidantoină. Se relatează succese şi cu dipropilacetat (Dépakine) asociat cu Clonazepam (De Biolley şi Sorel, 1969 ; Meinardi şi Magnus, 1974 ; Popoviciu şi colab., 1976).

5) *Crizele de Petit Mal* (*diverse forme*) *la copii şcolari*. Primul drog de încercat în această formă este Ethosuccimidul, iar în caz de insucces, se indică folosirea Oxazolidinei (mai ales Trimetadion), eventual combinaţiile lor. Bineînţeles că se asociază fenobarbital sau hidantioin, eventual şi Dépakine (Meinardi şi Magnus, 1974 ; Woodbury şi Fingl, 1975). Se ştie că fenobarbitalul, fenitoinul şi primidonul sînt insuficiente în epilepsiile Petit Mal de diverse tipuri şi administrarea lor singură poate creşte frecvenţa crizelor, dar totuşi, medicaţia asociată (la terapia de bază „anti-Petit Mal" cu succinimide şi/sau Oxazolidine) cu unul dintre aceşti trei agenţi este obligatorie la majoritatea pacienţilor, ca terapie adiţională, împotriva „emergenţei" crizelor generalizate tonico-clonice de tip Grand Mal (Gastaut, 1975 ; Livingston şi colab., 1965 ; Popoviciu şi colab., 1976 ; Woodbury şi Fingl, 1975). Redăm o schemă terapeutică anti-Petit Mal (după Gastaut) : — una capsulă sau linguriţă de Zarontin (sau Paradion, sau Tridione sau Trepal) de trei ori pe zi : la trezire, la prînz şi la ora 17,00 (înaintea absenţelor : dimineaţa, seara). Se asociază 1/2 comprimat fenobarbital (0,10 g), deci 0,05 g, dimineaţa şi la prînz (nu seara). În caz de insucces, se măresc dozele anti-Petit Mal sau se adaugă puţină amfetamină. Mai putem da benzedrină : dimineaţa şi la amiază 1/4 sau 1/2 tabletă (o tabletă conţine 0,03 g). În caz de insucces, asociem mepacrin (comprimate de 0,10 g). Doza : 0,10 g sau 0,05 g (la cei mici). La fel, în epilepsiile generalizate de tip „inhibitor" (crize amiotonice, astatice, amiotonic-akinetice), dar în aceste cazuri, dozele se măresc.

În multe cazuri de crize Petit Mal de tipul absenţelor este deosebit de utilă combinaţia terapeutică recomandată de Arseni, care foloseşte fenobarbitalul şi cofeină în prafuri sau în caşete (la 1 cg de fenobarbital corespunzînd 1—2 mg de cofeină).

6) *Crizele de Petit Mal mioclonic juvenil* (*al adolescentului*). Aceste crize se manifestă spre pubertate (între 10—17 ani). Terapeutic, prima alegere medicamentoasă o constituie oxazolidinele şi succinimidele, asociate cu fenobarbital şi primidon. Dacă cu 100—200 mg fenobarbital sau 500—1 000 mg primidon nu se obţine o dispariţie constantă a crizelor, se recomandă o combinaţie cu Ethosuccimid sau Methsuccimid. Din cauza unei predispoziţii spre Grand Mal, Ethosuccimidul şi Methsuccimidul nu se dau niciodată necombinate cu fenobarbital şi/sau primidon. Dacă fenobarbitalul şi primidonul în combinaţie cu Succinimidul nu sînt suficiente, se poate face o încercare cu hidantoin. În caz de nereuşită, se renunţă, reluînd fenobarbitalul asociat cu primidonul, sau încercăm cu carbamazepin (Dreyer, 1970 ; Popoviciu şi colab., 1976).

7) *Encefalopatia hipsaritmică* (*boala West*). Prognosticul a fost şi este nefavorabil, dar nu mai este aşa de grav ca în deceniile din urmă. La jumătate din copii apar mai tîrziu crize majore sau crize focale. În 1958, Sorel a raportat succese spectaculare cu ACTH în cazurile de encefalopatie hipsaritmică. De atunci se utilizează în toată lumea ACTH-ul şi hormonii corticoizi, asociaţi la terapia de bază cu Mogadon (Nitrazepam), Diazepam sau alte benzodiazepine (Popoviciu şi colab., 1976 ; Woodbury şi Fingl, 1975). Cînd efectul cu ACTH este bun, se pot face cure periodice prelungite (de 2—3 luni). Dacă după primele 3 săptă-

mîni nu se văd semnele unei ameliorări, atunci se renunță la ACTH, scăzîndu-l treptat. În caz de infecții sau complicații inflamatorii, trebuie să se prescrie imediat și protecția antibiotică. Dacă apar crize majore, este necesară asocierea de fenobarbital sau primidon la medicația de bază cu benzodiazepine. Importanța necesității controalelor EEG repetate este afirmată de către toți cercetătorii (Dreyer, 1970; Gastaut și colab., 1964; Popoviciu și colab., 1976; Prișcu și Popescu, 1973; Sorel, 1972). Cînd crizele încetează brusc, traseele EEG de regulă se normalizează. Prognosticul devine rezervat cînd după începerea tratamentului, traseele EEG nu indică o tendință de normalizare. Terapia glicocorticoidă a îngustat din ce în ce mai mult practica terapiei cu ACTH. Dintre derivatele cortizonului se folosește cel mai mult Dexamethazonul (9-alfa-Fluoro-16-metilprednisolon). Preparatul românesc echivalent este Superprednolul, în comprimate de 0,0005 g. Pentru a se preveni crizele majore, terapia trebuie completată cu fenobarbital sau primidon (Dreyer, 1970; Popoviciu și colab., 1976). Dacă sindromul Cushing se manifestă în scurt timp de la începerea tratamentului cu hormoni și dacă se dezvoltă, tratamentul trebuie întrerupt. O terapie cu dexametason instituită precoce și corect poate fi eficace, evitînd leziunile secundare ale creierului, condiționate de crize, influențînd în bine evoluția bolii. O terapie care se pare mai bună și de viitor este cea cu Clonazepam, recomandat de Gastaut (1975), de Meinardi și Magnus (1974) și de Bergamini și colab. (1970).

8) *Formele combinate de epilepsie.* În formele combinate este foarte important să se alcătuiască o schemă terapeutică cu o medicație de bază solidă, pentru a înlătura pe cît posibil, complet, crizele de Grand Mal, cu: fenobarbital, fenitoin, primidon, carbamazepin. Combinația lor se face în funcție de forma de epilepsie Grand Mal. Testarea combinației optime se face cel mai bine în clinică. După ieșirea din clinică, este necesară o supraveghere atentă, pentru că toleranța organismului la diverse medicamente scade și evoluția bolii poate să solicite o revizuire a medicamentelor (Popoviciu și colab., 1976).

9) *Stările de rău epileptic* (*S. R. E.*) reprezintă cazuri de *extremă urgență*. Prezentăm schematic principalele mijloace și etape terapeutice (după Gastaut și colab., 1967; Gastaut, 1975; Meinardi și Magnus, 1974; Popoviciu și colab., 1976; Tudor, 1970; Woodbury și Fingl, 1975). Tratamentul în S.R.E. vizează măsurile de prim ajutor, cuparea crizelor epileptice, prevenirea edemului cerebral, combaterea anoxiei și a altor tulburări produse de status, precum și măsurile de terapie etiologică.

a) *Măsurile de prim ajutor*: se culcă bolnavul pe spate, în ușoară poziție Trendelenburg, cu capul ușor extins (cu un sul sub ceafă) și rotat lateral. Se introduce o canulă Mayo pentru menținerea liberă a căilor respiratorii și se utilizează aparate de ventilație. Dacă este posibil și este nevoie, se administrează oxigen pe sondă nazală (deși unii contraindică administrarea de oxigen). Se instituie imediat perfuzia intravenoasă pentru administrarea urgentă a medicamentelor.

b) *Măsurile terapeutice pentru cuparea crizelor epileptice.* Se administrează imediat 10 mg Valium (Diazepam) intravenos. În continuare, dacă nu cedează crizele, se dau barbiturice cu acțiune rapidă, dar de scurtă durată (Baytinal, Evipan sodic etc.) injectate i.v. lent, în doză de 0,3—0,5 g, precum și 50—80 ml soluție glucoză 33% (fac excepție diabeticii). La nevoie, se instituie perfuzii cu manitol și/sau uree. Unii asociază și 10—20 ml soluție 25% sulfat de magneziu. În continuare, se administrează 0,20 g fenobarbital intramuscular, care, în raport cu evoluția, se poate repeta la intervale de 4—6 ore, fără a se depăși doze de 1—1,2 g pe zi. Pericolul apariției depresiei respiratorii face necesară existența posibilităților de reanimare, de aceea sprijinul calificat al unui anestezist-reanimator este deosebit de util.

Diazepamul (care are avantajul că nu produce depresie cardiorespiratorie și nu alterează, în doză chiar mare, starea de conștiință) este medicamentul de elecție în tratamentul S.R.E., indiferent de tipul de crize și de etiologie. Se poate administra și în continuare, tot la 30—60 de minute, intramuscular, în caz de reapariție a convulsiilor. În cazuri deosebit de grave se pot folosi perfuzii intravenoase cu diazepam, în doze mergînd pînă la 100 mg în 24 de ore. Se pot asocia și perfuzii lente i.v. (chiar intracarotidian) cu novocaină sau xilină, fără a depăși doza de 10 mg/kg corp. Se mai poate administra *hidratul de cloral*, pe cale rectală (cu efecte timp de 2—4 ore) sau i.v., în soluție 10% și în doze de 0,05 g/kg corp. Unii administrează și *difenilhidantoin injectabil* (i.v.) în doze de 1 g în 24 de ore, deși uneori poate determina tulburări nervos-centrale, aritmii cardiace și hipotensiune arterială. Din aceste motive, se recomandă să se administreze încet, sub 50 mg pe minut, mai ales la copii și la bătrîni.

Lucrări mai noi (Gastaut, 1975; Meinardi și Magnus, 1974) au arătat că *preparatele de Clonazepam* (ca de pildă produsul Rivotril) reprezintă medicamentele cele mai eficace în S.R.E.

În *status-urile Petit Mal* se poate administra, pe lîngă Diazepam, și Tridionă i.m. sau i.v. (0,5—1 g), putîndu-se asocia și ACTH 50 U pe zi.

În spital, în continuare, în următoarele ore și zile, tratamentul se va conduce în mod diferențiat, după forma clinică de status, după etiologia, după medicația precedentă și după datele clinice, de laborator și electroencefalografice.

c) *Măsurile terapeutice etiologice.* Terapia etiologică implică posibilități relativ reduse în primele ore de S.R.E. Ea se poate totuși aplica în mod eficient în intoxicații, în hipoglicemie, în dezechilibre hidroelectrolitice, în procese expansive intracraniene (inclusiv în hematoame) etc. De pildă, se obțin efecte spectaculare administrînd soluții sodate în crizele prin hiponatremie; în intoxicația cu hidrazida acidului izonicotinic de o deosebită eficiență se dovedește injectarea de piridoxină, iar în procesele expansive intracraniene se administrează depletive.

d) *Combaterea tulburărilor produse de status* (acidoză, edem cerebral, anoxie etc.) reprezintă o importantă modalitate de reducere a mortalității în S.R.E. Se combat consecințele viscerale ale status-ului: azotomia, insuficiența cardio-respiratorie, acidoza. Trebuie să se mai aibă în vedere faptul că utilizarea dozelor mari de medicamente anticonvulsive (impusă de situație) poate avea efecte deprimante cardio-respiratorii, ceea ce presupune luarea de măsuri pentru o eventuală intervenție imediată în stopul respirator și în tulburările de ritm cardiac.

10) *Terapia antiepileptică și sarcina.* În timpul sarcinii trebuie să avem în vedere pericolul tuturor antiepilepticelor. Cu toate acestea, în vederea evitării pericolului status-ului epileptic, medicația antiepileptică nu trebuie să fie discontinuă la femeile gravide, pentru care se apreciază că

medicația este absolut necesară, pentru prevenția crizelor. În aceste situații se reduc totuși dozele la minimum, în special în primul trimestru, utilizîndu-se de preferință preparate barbiturice și bromuri și corectîndu-se deficiențele de acid folic (Fedrik, 1973; Lowe, 1973; Monson și colab., 1973 — citați de Woodbury și Fingl, 1975). Este important de reținut faptul că la nou-născuții mamelor gravide tratate cu fenobarbital, primidon și/sau fenitoin este necesară administrarea de vitamină K, pentru prevenirea hemoragiilor, întrucît medicamentele sus-menționate pot dezvolta deficiențe ale factorilor dependenți de vitamina K (Woodbury și Fingl, 1975).

13.5. TRATAMENTUL NEUROCHIRURGICAL AL EPILEPSIEI

Cunoaște în ultimele două decenii o excepțională dezvoltare, care face obiectul unui capitol aparte.

14. TRATAMENTUL UNOR MANIFESTĂRI PAROXISTICE CEREBRALE NEEPILEPTICE

14.1. TRATAMENTUL CRIZELOR SINCOPALE

Cunoașterea manifestărilor clinice ale sincopelor, a mecanismelor fiziopatologice și a multiplilor factori etiopatogeni care generează aceste scurte pierderi de cunoștință, pretabile adesea la confuzii cu crizele epileptice, are o deosebită importanță în dirijarea unei terapii adecvate. În acest sens, trimitem cititorul la recenta monografie (O. Corfariu, 1978). Ne vom rezuma aici doar la cîteva *principii terapeutice.*

Se știe că atacurile sincopale se manifestă, în general, destul de rar, uneori fiind vorba de o singură, sau de cîteva crize în tot cursul vieții, motiv pentru care unii bolnavi nici nu se prezintă la consult și nici nu sînt diagnosticați și tratați. Sînt totuși cazuri la care accesele sincopale se repetă des și pot pune în pericol viața bolnavului. În aceste cazuri, este absolut necesară intervenția medicului și numai un diagnostic precis al mecanismelor care au determinat instalarea pierderilor de cunoștință poate impune o terapie corectă.

Tratamentul accesului sincopal se limitează, în cele mai multe cazuri, la scoaterea bolnavului din atmosfera poluată, la așezarea lui în poziție orizontală, eventual în poziție Trendelenburg și aplicarea unor ușoare flagelări corporale. În marea majoritate a situațiilor, aceste măsuri sînt suficiente pentru restabilirea funcțiilor vitale.

În caz de ineficiență, se va începe masajul cardiac extern, se va face excitarea cordului cu un stimulator electric, eventual se va practica o injecție intracardiacă cu adrenalină $1^0/_{00}$, recurgîndu-se și la metode de îmbunătățire a funcțiilor respiratorii prin diverse metode. Desigur, în unele sincope grave, se impune asistarea și resuscitarea cardio-respiratorie în servicii de specialitate, cu personal calificat și aparatură adecvată. Gravitatea consecințelor prelungirii stării de sincopă impune luarea de măsuri de maximă urgență pentru restabilirea circulației și a respirației.

Tratamentul constă în administrarea de medicamente care să cupeze reflexul singular, sau mecanismele complexe care determină anoxia cerebrală acută generalizată (Corfariu, 1978).

În sincopele cu mecanism reflex cardio-inhibitor se vor administra medicamente cu acțiune parasimpaticolitică ca sulfatul de atropină (0,25—1‰ în injecții subcutane sau i.v. Se mai pot administra preparate pe bază de atropa belladonnae: pulbere de belladonnă 0,05—0,20 g pe zi, extract de belladonna 0,01—0,03 g de 3 ori pe zi, tinctură de belladonna 0,50—2 g pe zi, sau preparatul tipizat Foladon.

În accesele sincopale cu mecanism reflex tensio-depresor se vor administra medicamente cu acțiune simpaticolitică: medicamente pe bază de alcaloizi naturali de secară cornută, în special ergotamină și/sau ergotoxină, sub formă de tablete sau soluții de tartrat, în doze de la 1 la 6 mg pe zi, sau sub formă injectabilă de soluție 0,5 mg%, 1 ml. Preparatul Cofedol, care conține 1 mg ergotamină și 100 mg cofeină se administrează 1—2 drajeuri pe zi. Din grupul substanțelor simpaticomimetice se administrează efedrina, pentru acțiunea sa asupra presiunii arteriale, a debitului cardiac și a vasoconstricției periferice. Medicamentul se administrează sub formă de pulbere, tablete sau soluții, în doză de 0,01—0,05 g pe zi.

Sincopa prin hiperreflectivitate sino-carotidiană cu mecanism central nu beneficiază de tratament.

În sincopa din hipotensiunea ortostatică, se precizează cauza acestei hipotensiuni ortostatice, administrîndu-se medicația cauzală. În general, se folosesc medicamente ca efedrina, benzedrina și stricnina. În ultimul timp se folosește fluorohidrocortizonul (preparatul Astonin H — Merck), din care se administrează 3 tablete pe zi, din care 2 tablete în priza de dimineață (preparatul conține 0,1 mg substanță activă).

Se știe că hipotensiunea ortostatică poate fi întîlnită ca o afecțiune primitivă, sau însoțind o serie de boli viscerale sau neurologice. De pildă, Lewis (1964, citat de Voiculescu și colab., 1968) a arătat că o putem întîlni asociată cu un carcinom pulmonar, cu o anemie pernicioasă, cu neuropatii diabetice, cu boala Parkinson, cu polinevrite infecțioase acute, cu neuropatiile din porfirie și diabet, cu siringomielia, cu leziuni traumatice sau degenerative ale măduvei, cu tabesul, cu leziuni hipotalamice. Desigur, în aceste situații se impune și o *terapie de bază etiologică și patogenetică adecvată*, pe lîngă mijloacele terapeutice de corectare a hipotensiunii ortostatice. În sfîrșit, hipotensiunea ortostatică poate face parte dintr-un context clinic mai bogat, care conturează sindromul Shy-Drager: hipotensiune ortostatică accentuată, incontinență de urină, anhidroză, atrofie iriană, paralizii oculomotorii, tremurături de tip parkinsonian, hipertonie musculară, diminuarea automatismelor membrelor în timpul mersului, amiotrofii distale și fasciculații de tipul sindromului S.L.A. etc. (Shy și Drager, 1960; Voiculescu și colab., 1968). În sindromul Shy-Drager, Voiculescu și colab. (1968) au relatat rezultate favorabile asupra hipotensiunii ortostatice prin administrare de mineralocorticoizi (9-alfa-fluorocortizon, preparate de DOCA), precum și prin administrare de efedrină parenteral în mai multe prize pe zi.

În sincopele care survin în cadrul afecțiunilor cardiace, este necesară corectarea tulburărilor de insuficiență circulatorie, ținîndu-se seama de mecanismul acestora.

În unele crize sincopale se impune intervenția chirurgicală. Astfel, în plăcile de aterom la nivelul sinusului carotidian, care produc accese frecvente de stop cardiac, se impune intervenția chirurgicală. De asemenea, în unele forme de sincope date de nevralgia glosofaringiană, se recurge la diverse metode de terapie a algiilor.

Nu trebuie uitate nici *corectarea hipocalcemiei, a hipovitaminozei și a hipoglicemiei.* Nu trebuie uitat *tratamentul ateromatozei și al hipertensiunii arteriale.*

14.2. TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR PAROXISTICE HIPERSOMNIACE

(inclusiv al crizelor narcoleptice) a fost expus de noi în cap. 4.

14.3. TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR PAROXISTICE NOCTURNE NEEPILEPTICE

(somnambulism, automatisme ambulatorii nocturne, pavor nocturn, enurezis nocturn) a fost de asemenea expus în cap. 4.

14.4. TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR SPASMOFILICE

Multitudinea factorilor etiologici ai spasmofiliei și ai sindroamelor spasmofilice, complexele mecanisme patogenice și fiziopatologice care se ridică și determină o simptomatologie polimorfă (Făgărășan și Popoviciu, 1978; Popoviciu și colab., 1970, 1971, 1972, 1976) solicită procedee terapeutice diferențiate.

Considerînd spasmofilia ca un „cerc vicios" în care factorii patogenici se potențează reciproc, Duc și colab. (1971) au precizat următoarele principii generale terapeutice: a) corectarea deficitelor ionice primitive sau secundare: hipokaliemiile (prin clorură de potasiu); hipomagneziemia (prin clorură de magneziu sau alte săruri de magneziu); hipocalcemia (prin administrarea de calciu în cure intermitente), asocierea calciului cu vitamina D (sau cu dihidrotahisterol, sub control medical); alcaloza (prin acid fosforic, 1—2 g pe zi; dacă există o cauză digestivă cu hipoaciditate gastrică se asociază acid clorhidric și enzime digestive); b) acțiunea asupra repartiției ionilor, prin administrarea de vitamine — din grupul B și D (60 mg pe zi) — acestea din urmă stimulînd formarea de energie prin ATP-aza membranică; c) corectarea simptomelor „nocive": anxietatea prin benzodiazepinice și psihotrope; oboseala prin repaus; insomnia prin medicație adecvată, palpitațiile prin asocierea ergotaminei, a belladonnei și a fenobarbitalului. Poenaru (1969), prin urmărirea unui lot de 266 cazuri cu spasmofilie, a ajuns la concluzia că tratamentul formelor tipic-simptomatice și a celor oligosimptomatice este identic. De asemenea, a conchis că tratamentul tetaniei hipocalcemice este identic cu cel al tetaniei normocalcemice. Astfel, în principiu, factorii principali ai terapiei tetaniei sînt medicația hipercalcemiantă și medicația neurosedativă, ambele adresîndu-se celor doi „poli" implicați în etiopatogenie : ,,polul umoral'' și ,,polul neurogen''. În funcție de depistarea rolului major al unui ,,pol'', se administrează medicație predominantă asupra acestuia. Indiferent însă de această predominanță, componența terapiei este vitamino-calcică și neuro-sedativă (Poenaru, 1969). Existența cazurilor în care predominanța ,,polilor'' este identică, face ca în această situație oscilațiile între medicația hipercalcifiantă și cea neuro-sedativă să fie minime. Poenaru (1969) a individualizat cinci categorii terapeutice : a) medicația cu acțiune predominantă asupra ,,polului umoral'' ; b) medicația cu acțiune predominantă asupra ,,polului neurogen'' ; c) medicația cu predominantă ambi-polară ; d) medicația din ,,tetania de tip epileptoid'' ; e) medicația din ,,tetania asociată epilepsiei''.

Majoritatea autorilor sînt de părere că tratamentul spasmofiliei trebuie să vizeze două elemente de bază ale patogeniei : dezechilibrul endocrino-metabolic și tulburările sistemului nervos, cu rol în mecanismele fiziopatologice responsabile de producerea fenomenelor. Ca atare și medicația administrată, urmînd acest deziderat, va cuprinde, în pricincipal, vitamine, calciu și alți electroliți, precum și sedative-tranchilizante (Atlan și colab., 1967 ; Călcăianu și Tudor, 1966 ; Contamin și Nicolle, 1963 ; Durlach, 1969 ; Hass, 1965 ; Pitiș și colab., 1964 ; Rouques, 1967 ; Făgărășan și Popoviciu, 1978).

În formele de spasmofilie cu deficit de magneziu, asocierea la tratament a sărurilor de magneziu este absolut necesară (sub formă de cloruri, citrat, acetat, lactat, hiposulfit etc.), rația zilnică necesară fiind de 5 mg/kg/zi (Durlach și colab., 1967 ; Durlach, 1969, 1972).

O problemă de importanță terapeutică deosebită o reprezintă cazurile de spasmofilii asociate cu epilepsie, la care tratamentul trebuie să fie combinat cu antiepilepticele necesare (Milcu, 1967 ; Făgărășan și Popoviciu, 1978 ; Popoviciu și colab., 1971). Trebuie însă să se țină seama de faptul că unele medicamente antiepileptice (fenobarbitalul și difenilhidantoina) au acțiune hipocalcemiantă și demineralizantă asupra oaselor, prin alterarea metabolismului calciului (Hunter și colab., 1971) necesitînd, în aceste situații, un aport crescut de calciu. În tratamentul spasmofiliei este necesară intervenția rapidă, de urgență, în caz de crize acute de tetanie, prin administrarea unei medicații hipercalcemiante (Klotz, 1947, 1966), asociată cu vitamine și sedative. Trebuie evitate o serie de erori în tratament (Rouques, 1967), ca : supradozarea de calciu și în special de vitamine, neasocierea medicației psihotrope, administrarea de diuretice (care duc la spolierea organismului de săruri minerale), tratament corticoid neasociat cu calciu, nerecunoașterea spasmofiliei și tratarea altor afecțiuni, care dau simptomatologie asemănătoare.

S-a stabilit și un tratament profilactic al spasmofiliei, prin prevenirea hipoparatiroidismelor, în special după strumectomie (Milcu, 1967), precum și prevenirea complicațiilor trofice (ale dinților, părului etc.), printr-un regim igienic corespunzător și un tratament riguros. Hormonul paratiroidian poate fi utilizat în crizele de tetanie acută, în doză de 200 U.S.P., fracționat și cu administrarea concomitentă de preparate de calciu. Asocierea calciterapiei cu vitaminele B și D_2 este obligatorie (Milcu, 1967).

Experiența noastră (Popoviciu și colab., 1970, 1976 ; Făgărășan și Popoviciu, 1978) a dovedit că o bună individualizare a formei clinice de spasmofilie, urmată de un tratament combinat, atît al factorilor etiologici, cît și vitaminocalcic și sedativ, dau rezultatele cele mai bune. În cazurile de spasmofilie asociate cu epilepsie, tratamentul combinat al celor două afecțiuni este obligatoriu. Făgărășan și Popoviciu (1978) au obținut rezultate bune prin asocierea preparatelor de calciu (calciu efervescent, cedecalcin, calciu lactic etc., în doze mari, de 3 × 1 sau 3 × 2 comprimate pe zi), cu vitamina D_2 injectabilă. Ca și tranchilizante și sedative nervoase, Făgărășan și Popoviciu (1978) au utilizat Diazepam în doze pînă la 20—30 mg pe zi și Nitrazepam 2 comprimate seara. În afară de aceasta, am mai asociat la unele cazuri și alte sedative (Napoton, Meprobamat, Distonocalm), precum și vitamine din grupul B în doze uzuale. Studiul comparativ al unor preparate diazepinice (Diazepam) și a preparatelor de GABA (Liorésal, 50 mg pe zi) ne-a permis să apreciem (Popoviciu și colab., 1976) efectul favorabil al acestor preparate asupra sindroamelor spasmofilice, cu ameliorări evidente atît ale manifestărilor subiective clinice, cît și ale aspectelor electrice (EEG și EMG).

S-a apreciat (Popoviciu și colab., 1976), pe baza observațiilor de modificare a activităților repetitive, a fenomenului de contracție tonică de tip Trousseau și a fenomenului de activitate ritmică persistentă, că Liorésal-ul, care este un preparat de GABA, acționează la nivel spinal, probabil printr-o acțiune asupra motoneuronilor alfa și gama, prin intermediul „activării" unei inhibiții presinaptice, pe linia unor observații experimentale ale lui Stuppler (1971). Efectele favorabile ale Diazepamului în spasmofilie și în sindroamele spasmofilice neurogene au fost explicate de noi atît prin efectele sale centrale, inhibitoare și de creștere a pragului de excitație a structurilor mezencefalo-diencefalice și hipocampo-amigdaliene, cît și prin efectele sale periferice, spinale, miorelaxante, în sensul unor observații anterioare ale lui Lehmann și Ban (1968) și ale lui Pöldinger (1972).

Este foarte necesar, în unele cazuri, tratamentul unor afecțiuni digestive (îndeosebi duodeno-biliare), care duc la deficiențe de absorbție și metabolizare a calciului, precum și tratamentul disfuncțiilor endocrine.

14.5. TRATAMENTUL CONVULSIILOR FEBRILE

14.5.1. SUMAR DE DATE FIZIOPATOLOGICE ȘI DE ÎNCADRARE NOZOLOGICĂ

Convulsiile febrile (sinonime : convulsii hiperpiretice, convulsii hipertermice, crize febrile) sînt accese convulsive generalizate (de obicei) sau focale, care survin în cursul unor episoade febrile, întîlnite la orice vîrstă, dar în marea lor majoritate la copii mici, pînă la vîrstele de 3—5 ani (Gáspár, 1978; Gastaut, 1973; Lennox-Buchthal, 1974; Popoviciu, 1976; Prișcu și Popescu, 1973). Unele dintre ele au ca substrat fiziopatologic o ischemie cerebrală și aceste cazuri reprezintă, de fapt, „sincope convulsive" vasovagale sau cardioinhibitorii reflexe, sub efectul febrei (Gastaut, 1973; Popoviciu, 1976). Totuși, majoritatea convulsiilor febrile sînt de natură epileptică și au ca substrat fiziopatologic o exacerbare bruscă, sub efectul hiperpirexiei, a unei predispoziții convulsive constituționale, care se știe că este mult mai exprimată în timpul copilăriei și poate fi ușor pusă în valoare de factorii exogeni și endogeni (Gastaut, 1973; Lennox-Buchthal, 1974;

Popoviciu, 1976). Trebuie însă să se rețină faptul că multe convulsii febrile au un prognostic bun și dispar odată cu înaintarea în vîrstă, sau chiar odată cu trecerea episoadelor febrile (Aicardi, 1972, citat de Gáspár, 1978; Gastaut, 1973; Popoviciu, 1976; Prișcu și Popescu, 1973), ceea ce vine să confirme asertiunile unor autori, care susțin că acest grup de convulsii febrile aparține „crizelor epileptice accidentale“ sau „ocazionale“ și nu epilepsiei propriu-zise (Gastaut, 1973). Credem că prezintă o deosebită valoare principială, metodologică (cu implicații terapeutice), precizarea cadrului convulsiilor febrile și *diferențierea mai multor grupe de convulsii febrile* (Gáspár, 1978; Gastaut, 1973; Lennox-Buchthal, 1974; Popoviciu, 1976): a) *Convulsiile febrile simple, așa-zise „accidentale“ sau „ocazionale“*, în general benigne, care survin exclusiv cu ocazia unor episoade de hipertermie. Totuși, unele dintre ele prezintă un „potențial“ evolutiv epileptic. De fapt, majoritatea statisticilor urmărite de noi, care au efectuat observații clinico-EEG longitudinale la copii cu convulsii febrile, stabilesc o evoluție a convulsiilor febrile în veritabile epilepsii, în procente de sub 20% (Peterman, Gerlóczy, Aicardi, Friedrichsen și Melchior — citați de Gáspár, 1978), cu excepția statisticii lui Prișcu și Popescu (1973), care stabilește un risc de epilepsie de 27%. Livingston (1970) a stabilit un procent și mai mic, de numai 3,5%; b) *Convulsiile epileptice febrile ale bolnavilor cu crize epileptice confirmate, veritabile*, care însoțesc, respectiv intră în contextul clinic al diverselor leziuni cerebrale din cursul unor boli infecțioase febrile (de pildă în meningite, encefalite, meningoencefalite); c) *Epilepsiile de diverse naturi și origini, manifestate și în afara respectivelor episoade hipertermice, dar care sînt exacerbate sau „precipitate“ de stările febrile intercurente*. Aceste convulsii febrile, numite de unii autori „complicate“, survin pe un fond organic cerebral-lezional, la epileptici confirmați, fiind declanșate nu numai cu ocazia ascensiunilor febrile, ci și cu ocazia unor dereglări metabolice, tulburări ale echilibrului electrolitic etc. Afirmația făcută de Lennox-Buchthal (1973) că „conceptul de convulsii febrile benigne ca un sindrom distinct reprezintă de fapt un mit“, implică mult adevăr, fără ca totuși să fie întru-totul valabilă, întrucît copiii cu „epilepsie stabilită“ fac cel mai adesea convulsii legate și de hipertermii; d) *Crizele de epilepsie care „se organizează“ în „stări de rău epileptic“, respectiv în status-uri epileptice și provoacă o creștere „secundară“ a temperaturii* (*ca un simptom integrant, care face parte din contextul clinic grav al status-ului epileptic*). Acestea din urmă comportă o deosebită gravitate și pot fi adesea fatale, sau pot să provoace leziuni cerebrale ireversibile.

Mai precizăm că Margaret Lennox-Buchthal (1974) a sugerat ca termenul de „convulsii febrile“ să fie consacrat numai convulsiilor care apar exclusiv legate de febră. În sfîrșit, Frantzen și colab. (1968) au stabilit că 82% din crizele febrile sînt scurte și generalizate, în vreme ce doar 18% dintre copii prezintă crize de durate mai lungi, pînă la o jumătate de oră și chiar o oră. Crizele repetate și lungi, precum și accesele cu caractere focale ar fi indicații de apariție a epilepsiei veritabile, consecutive convulsiilor febrile (Lennox-Buchthal, 1973).

Este important de reținut faptul că infecțiile tractului respirator superior și inferior, amigdalitele și otitele reprezintă cauza febrei la două treimi pînă la trei pătrimi din convulsiile febrile; toxiinfecțiile alimentare și gastroenteritele, la 10%, iar infecțiile exantemice, la aproximativ 5% (Millichap, 1970, citat de Lennox-Buchthal, 1973 ; Gáspár, 1978 ; Popescu și Prișcu, 1973). Se mai relatează și reacțiile postvaccinale. Se pare că la un număr însemnat de cazuri, convulsiile febrile pot surveni la copii la care și alți factori pot să coexiste și să joace un rol cauzator în declanșarea convulsiilor, respectiv a epilepsiei : factorii antenatali, intranatali și postnatali, tetania, hipoglicemia, deficiența piridoxinică, factorii alergici, encefalitele, meningitele și alte viroze, deshidratările severe sau rehidratările rapide cu soluții hipotone (Frantzen și colab., 1968 ; Lennox-Buchthal, 1973, 1974 ; Gáspár, 1978 ; Popoviciu, 1976 ; Prișcu și Popescu, 1973).

14.5.2. PRINCIPII DE TRATAMENT ȘI PROFILAXIE

Se impune *o terapie imediată pentru oprirea convulsiei*, medicamentele preferabile fiind diazepamul sau clonazepamul (Gastaut și Broughton, 1972). Diazepamul se administrează i.v., i.m. sau în supozitoare, în doze de 0,5 mg/kg corp și poate fi repetat la 15—20 de minute (dacă nu s-a cupat accesul la prima doză). Cu bune rezultate se poate administra și Cloralhidrat în clisme, în doze de 0,50 g pe an de vîrstă (respectiv 0,25 g pentru sugarii din primul semestru de viață), dizolvat în soluție cloruro-sodică izotonică. Administrarea oxigenului este contraindicată, întrucît prelungește durata crizei și favorizează astfel apariția leziunilor cerebrale epileptogene.

Totdeauna se asociază *medicația antipiretică*, dar se *contraindică antipireticele convulsivante* de tipul amidopirinei, a antipirinei și a aminofenazonelor. Se aplică și *terapia afecțiunii de bază*, se procedează la *rehidratarea copilului* (cu soluții de clorură de sodiu și gluconat de calciu, conform standardelor de pondere și de vîrstă) și se instituie și o *terapie de reducere a edemului cerebral* (Lennox-Buchthal, 1973).

Pentru *prevenirea convulsiilor ulterioare* se face *terapia profilactică a stărilor febrile*, cu reducerea promptă a ascensiunilor febrile, în același timp administrîndu-se preventiv Diazepam în supozitoare și Fenobarbital, știindu-se că hidantoinele sînt ineficace și cu potențial toxic la vîrstele de sub 3 ani (Melchior și colab., 1971 ; Popoviciu și colab., 1976).

În ce privește *terapia de viitor, de durată* a convulsiilor febrile infantile, problema este mult controversată. Unii recomandă doar profilaxia unor repetări de convulsii, prin măsuri luate doar extemporaneu, cu ocazia episoadelor hiperpiretice. Alții, însă, ca de pildă Lennox-Buchthal (1973, 1974) au apreciat că tratamentul anticonvulsivant (cu luminal și hidantoine) trebuie instituit chiar și pentru o singură convulsie febrilă, mai ales acolo unde există modificări EEG. De fapt, tratarea convulsiilor infantile — cu toată benignitatea lor — reprezintă „profilaxia epilepsiei de mîine“ și de aceea nu este permisă ezitarea în această problemă (Caracaș și Stoica, 1958 ; Popoviciu și colab., 1976). Ca atare, actualmente este bine să se țină seama că fenobarbitalul în doze de 3—4—5 mg pe kg corp pe zi trebuie administrat în continuare, cu regularitate, la toți acești copii, pînă la vîrsta de 4—5 ani, la fenobarbital putîndu-se asocia, la nevoie, după vîrsta de 3 ani, și medicația anticonvulsivantă convențională (hidantoine, primidone etc.). Opinia noastră (Popoviciu, 1976 ; Gáspár, 1978) este că acești copii trebuie urmăriți catamnestic și EEG timp de cîțiva ani.

15. TRATAMENTUL BOLILOR INFECȚIOASE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

15.1. DEFINIȚIE, CLASIFICARE

Bolile infecțioase ale sistemului nervos central constituie un capitol deosebit de important al patologiei neurologice, pe de o parte și al celei infecțioase, pe de altă parte. După cum se poate deduce ușor, diagnosticul și tratamentul acestor afecțiuni neurologice pot fi realizate în cele mai bune condiții prin colaborarea celor două specialități.

Patologia infecțioasă a sistemului nervos central care intră direct în preocuparea neurologiei cuprinde grupul bolilor infecțioase de natură virotică și grupul afecțiunilor de natură luetică.

În conformitate cu concepția actuală asupra infecțiilor virale ale sistemului nervos central se disting: a) encefalite și encefalomielite virotice acute; b) encefalite și encefalopatii virale cu evoluție lentă (Drăgănescu și colab., 1962; Drăgănescu și Cajal, 1974; Harter, 1975; Gajdusek și Gibbs, 1975).

1) Neuroinfecțiile virotice acute se împart în 2 mari grupe: a) neuroinfecții virotice primitive; b) neuroinfecții virotice secundare. *Neuroinfecțiile virotice primitive* sînt produse de localizările virale directe în sistemul nervos central. Aceste localizări pot interesa fie substanța cenușie, cînd vorbim de polioencefalite, poliomielite sau polioencefalomielite, fie substanța albă, cînd vorbim de leucoencefalite, leucomielite sau leucoencefalomielite, fie ambele tipuri de țesut cerebral, cînd avem panencefalite sau panencefalomielite. Uneori procesul infecțios afectează și meningele și avem meningoencefalite sau meningoencefalomielite. Alteori infecția virală este mai localizată, ca de exemplu în trunchiul cerebral (encefalită de trunchi cerebral, rombencefalita). *Neuroinfecțiile virotice secundare* constituie encefalitele și encefalomielitele care apar în cursul unor viroze generale (eruptive sau neeruptive), sau după vaccinări. Astfel, sînt cunoscute ca și complicații ale bolilor eruptive, encefalita sau encefalomielita rujeolică, variolică, varicelică, herpetică, zosteriană, rubeolică. În grupul encefalitelor sau encefalomielitelor din cursul virozelor neeruptive se disting cele urliene, gripale, din cursul pneumoniei interstițiale virotice sau din cursul hepatitei virale. De asemenea, se cunosc encefalite sau encefalomielite postvaccinale (antivariolice, antirujeolice, antirabice).

2) Prin encefalite sau encefalopatii virale cu evoluție lentă înțelegem acele afecțiuni ale sistemului nervos central care au o lungă perioadă asimptomatică de incubație (luni sau ani) și au, de la debut, o evoluție lentă și progresivă. Termenul de infecție lentă („slow virus“ sau „slow infection“) a fost introdus de Sigurdsson (1954) și apoi mult lărgit în urma studiilor efectuate de Gajdusek și Gibbs (1975). După Drăgănescu și Cajal (1974) în grupul encefalitelor sau encefalopatiilor umane cu evoluție lentă sînt cuprinse: a) boli degenerative cu evoluție subacută sau cronică ale sistemului nervos central cu etiologie virală stabilită (boala Kuru, boala Jakob-Creutzfeldt, panencefalita sclerozantă subacută, leucoencefalopatia multifocală progresivă, encefalita virală cronică cu epilepsie focală); b) boli

neurologice de etiologie virală încă neprecizată (encefalite de Vilyuisk, scleroza laterală amiotrofică, scleroza multiplă).

Neuroluesul se datorește invadării sistemului nervos central de către treponema pallidum. În raport cu localizarea agentului patogen (parenchimatos, vascular, meningeal), avem mai multe forme anatomopatologice și clinice de neurolues. Se descriu două forme anatomopatologice : neuroluesul meningo-vascular (medular, cerebral) și neuroluesul parenchimatos (tabesul dorsal, paralizia generală progresivă).

15.2. ASPECTE ETIOPATOGENICE

Neuroinfecțiile virale acute pot fi produse de mai multe tipuri de virusuri. După Harter (1975), la om au fost descrise următoarele tipuri : 1) *Picornavirusuri*, care cuprind : poliovirusuri, virusuri coxsackie de tip A și B, echovirusuri, și produc poliomielita anterioară acută sau meningo-encefalite și meningoradiculite ; 2) *Togavirusuri* (*arbovirusuri*) care cuprind cea mai mare parte a virusurilor responsabile de producerea diferitelor tipuri de encefalită (encefalită epidemică acută, encefalită ecvină, encefalita de St. Louis, encefalita japoneză B etc.) ; 3) *Paramixovirusuri*, care cuprind virusul urlian și virusul rujeolic și induc meningo-encefalite sau meningo-encefalomielite, uneori grave ; 4) *Herpesvirusuri*, care includ virusul herpetic, virusul varicelo-zosterian, citomegalovirus și virusul Epstein-Barr și produc encefalite cu gravitate deosebită ; 5) *Rhabdovirusuri*, care includ virusul rabic ; 6) *Arenavirusuri* care cuprind virusurile responsabile de producereea unui număr limitat de coriomeningită limfocitară.

Diseminarea virusurilor în sistemul nervos central se realizează pe mai multe căi : a) prin endoteliul capilar în glia adiacentă și apoi în neuron (Cole și colab., 1970) ; b) prin endoteliul capilar în plexurile coroide și infectarea consecutivă a celulelor ependimale și arahnoidiene (Lipton și Johnson, 1972) ; c) trecerea virusurilor prin spațiile extracelulare cerebrale (Blinzinger și Muller, 1971) ; d) trecerea de la un neuron la alt neuron de-a lungul arborizațiilor dendritice și ramificațiilor axonale (Grimley și Friedman, 1970) ; prin leucocite sau microglii circulante infectate (Blinzinger și Anzil, 1974).

Marea variabilitate a aspectelor anatomopatologice și clinice ale infecțiilor virale acute se explică prin multiplele reacții care se produc între virus, pe de o parte și gazdă, pe de altă parte. Factorii care se referă la virusuri includ natura, numărul și virulența acestora. Contribuția cea mai mare la dezvoltarea dinamică a acestui complex proces o are organismul în general și creierul în special. La foarte multe neuroinfecții, răspunsul coordonat prin reacția inflamatorie și imunologică duce la recuperare. Totuși, în unele situații reacția inflamatorie și mai ales cea imunologică duce la intensificarea deficitului neurologic prin : accentuarea leziunilor celulare, producerea edemului cerebral, modificarea sistemului metabolic cerebral, formarea unor antigeni față de țesutul cerebral, inducerea unor anomalii cromozomiale etc. Intensitatea reacției inflamatorii sau imunologice, a răspunsului astrocitar și a demielinizării, ca răspunsuri la infecția virală, variază de la individ la individ, explicînd astfel modul diferit de evoluție și de reactivitate la tratament.

În boala Jacob-Creutzfeld (polioencefalopatia presenilă subacută, encefalopatia spongiformă subacută) nu s-au pus în evidență nici reacții inflamatorii (Gibbs și Gajdusek, 1969) și nici reacții imunologice (Lampert și colab., 1972). Cu toate că această boală nu prezintă decît aspecte neuropatologice degenerative, a putut fi demonstrat faptul că reprezintă o encefalopatie virală lentă (Gajdusek și Gibbs, 1975).

Panencefalita sclerozantă subacută este o infecție lentă cauzată de paramixovirusuri, în special, de virusul rujeolic (Lennette și colab., 1968; Payne și colab., 1969; Horta-Barbosa, 1969). Reacția imunologică în această afecțiune este deosebit de puternică (Connolly și colab., 1967; Sever și Zeman, 1968). În ciuda faptului că imunitatea umorală joacă un rol important în patogenia panecefalitei sclerozante subacute, imunitatea celulară pare, din contră, să fie deficitară (Burnet, 1968).

Leucoencefalopatia multifocală progresivă este o boală degenerativă a sistemului nervos central de etiologie virală și cu evoluție lentă (Gajdusek și Gibbs, 1968; citați de Drăgănescu și Cajal, 1974). În 1975, Gajdusek și Gibbs nu au mai încadrat această afecțiune în grupul neuroinfecțiilor virale cu evoluție lentă.

De notat faptul că Kreindler și Nereanțiu (1961) au insistat asupra formelor cronice de meningoencefalită, în care singura manifestare clinică era epilepsia, iar examenul histopatologic a evidențiat un proces inflamator cronic localizat.

Drăgănescu și Cajal (1974) citează mai multe lucrări care atestă ideea, în conformitate cu care scleroza laterală amiotrofică și scleroza multiplă pot fi încadrate în neuroinfecții virale cu evoluție lentă.

Rețin atenția studiile efectuate de Johnson (1975), prin care s-a dovedit că foarte multe hidrocefalii se dezvoltă ca urmare a unor infecții virale fără manifestări clinice dar cu lezarea celulelor ependimare și cu apariția secundară a stenozării apeductului lui Sylvius.

15.3. TRATAMENTUL NEUROINFECȚIILOR VIRALE

Starea gravă în care se găsesc foarte mulți bolnavi cu neuroinfecții virale impun luarea unor măsuri generale care nu se deosebesc de cele descrise în capitolul consacrat tratamentului stărilor comatoase.

În ciuda unor eforturi susținute în momentul de față nu dispunem de preparate antivirale eficace. Amantadina, în doze 200 mg/zi, s-a dovedit eficace numai în infecțiile cu virus gripal din grupul A_2. În panencefalita sclerozantă subacută nu a dat nici un rezultat (Haslam și colab., 1969). Cu toate că unele studii au demonstrat eficacitatea unor noi preparate antivirale (cytarabine, iodoxyuridine, 5-iododeoxyuridine etc.), cele mai multe lucrări au arătat ineficacitatea acestor preparate în encefalita herpetică (Farris și Blaw, 1970; Fishman și colab., 1971; Johnson și colab., 1972; Joncas și colab., 1976).

Administrarea unui tratament imunosupresiv în encefalitele cu arbovirusuri a accentuat invazia virusului și agravarea bolii (Zlotnik și colab., 1970). Pe de altă parte, s-au descris cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă, infecții cu virus citomegalic sau encefalită variceloasă (herpes zoster diseminat) la cazurile care luau tratament imunosupresiv

(Nathanson și Cole, 1970). Cu toate că corticoterapia are și efecte imunosupresive, totuși se folosește în majoritatea encefalitelor (Drăgănescu și colab., 1962). În mielita acută transversă, Nikolic și Levic (1976) au obținut rezultate bune în urma corticoterapiei. Aplicarea metil-prednisolonului acetat intratecal a permis acelorași autori să obțină rezultate și mai favorabile, față de corticoterapia orală sau parenterală. Corticoterapia a dat bune rezultate la cazurile cu encefalită herpetică (Upton, 1971; Johnson și colab., 1972).

Plecîndu-se de la constatarea că în unele afecțiuni există un defect al imunității celulare, în ultimul timp s-a folosit tratamentul cu extracte dializabile și ultrafiltrabile de limfocite umane („transfer factor"), capabile să restabilească imunitatea celulară (Griscelli și colab., 1973). În panencefalita sclerozantă subacută acest tratament nu a produs o îmbunătățire semnificativă a cursului bolii (Kackell și colab., 1974).

Uneori encefalita herpetică evoluează cu sindrom de hipertensiune intracraniană, situații în care lobectomiile temporale au dat bune rezultate (Kosarky și colab., 1974).

15.4. TRATAMENTUL NEUROLUESULUI

Tratamentul de elecție a tuturor formelor de neurolues constă în aplicarea mai multor serii de 20—40 milioane U.I. penicilină. Penicilina reușește să negativeze reacțiile serologice și chiar să oprească evoluția bolii. Uneori se recomandă asocierea unor serii de 10—12 fiole cu bismut. Durerile fulgurante reacționează favorabil la neuroleptice, difenilhidantoină (fenitoin) și mai ales la carbamazepină (tegretol, stazepin). Crizele gastrice pot fi combătute cu preparate atropinice și neuroleptice. Tulburările trofice pot beneficia de preparate biostimulatoare și de un riguros tratament local. Tulburările urinare vor trebui tratate cu toată atenția. Se vor face cateterizări periodice sterile, se va combate infecția urinară și se va încerca simpaticotonice sau parasimpaticotonice, în raport de prezența incontinenței sau a retenției de urină. Cunoscut fiind faptul că peste 40% din cazurile cu neurolues au și afecțiuni cardiovasculare, se vor trata și aceste afecțiuni.

16. TRATAMENTUL AFECȚIUNILOR TOXICE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

16.1. ASPECTE ETIOPATOGENICE

Odată cu dezvoltarea industrială, noi afecțiuni toxice ale sistemului nervos central s-au adăugat celor deja cunoscute. Compușii chimici noi au dus, de asemenea, la apariția unor leziuni ale sistemului nervos periferic.

În ciuda unor măsuri energice de prevenire a intoxicațiilor cu plumb, totuși au fost descrise cazuri printre muncitorii din industria metalelor neferoase (Landrigan și colab., 1975), printre copii care trăiesc numai în interiorul unor orașe (Klein și colab., 1974) sau printre consumatorii de băuturi alcoolice preparate clandestin (Whitfield și colab., 1972). De asemenea plumbul se găsește în multe tipuri de cerneluri colorate (Hankin și colab., 1973).

Dezvoltarea fungicidelor cu conținut de mercur a dus la creșterea în ultima vreme a intoxicațiilor mercuriale (Allen, 1975). De asemenea, este cunoscută boala de Minamata (Japonia), ca o consecință a intoxicației cu clorură de mercur (Kurland și colab., 1960). Au fost descrise și cazuri cu encefalopatii mercuriale (Hay și colab., 1963). Din punct de vedere patogenic mercurul acționează ca un toxic nespecific prin blocarea grupurilor sulfhidril din proteine (Allen, 1975). De reținut faptul că compușii organici ai mercurului se absorb din tractul intestinal în proporție de 80—100% (Vostal și Clarkson, 1973).

Intoxicația cronică cu mangan continuă să fie descoperită printre minerii care extrag acest metal (Mena și colab., 1967) sau la muncitorii din industria metalelor neferoase (Cook și colab., 1974). După cum a fost descris în capitolul 11, encefalopatia cronică prin intoxicație cu mangan îmbracă de cele mai multe ori aspectul clinic de parkinsonism, fiind produs de interferarea mecanismelor dopaminergice din striat.

Insecticidele organofosforice (paration) produc în continuare un număr important de intoxicații printre muncitorii agricoli sau din industria chimică, ca și în scop de sinucidere (Namba și colab., 1971; Wadia și colab., 1974). Efectele lor cele mai evidente constau în inhibiția excesivă a acetilcolinesterazei cu manifestări muscarinice și nicotinice foarte pronunțate.

Bisulfura de carbon poate realiza o encefalopatie toxică cronică la muncitorii din mediu industrial. Simptomatologia clinică amintește de parkinsonism (Allen, 1975).

Encefalopatia prin intoxicație cronică cu monooxid de carbon se manifestă printr-un complex simptomatic asemănător parkinsonismului și apare la muncitorii care lucrează în mediu de fum (Ringel și Klawans, 1972).

Expunerea îndelungată la clorură de metil poate produce o encefalopatie toxică manifestată mai ales prin scăderea performanțelor intelectuale, ataxie, diplopie și convulsii (Scharnweber și colab., 1974).

În intoxicații accidentale cu hexaclorofen s-au descris encefalopatii acute traduse prin stare de comă (Martinez și colab., 1974).

Folosirea îndelungată a sărurilor de bismut în patologia digestivă poate duce la apariția encefalopatiei bismutice, descrise în ultimii ani (Buge și colab., 1974; Monsev și colab., 1976; Escourolle și colab., 1977). În condiții normale bismutul se absoarbe în cantități foarte mici, însă el poate atinge, niveluri sanguine toxice (110—860 g ‰), față de 10—50 g ‰ cît apare la bolnavii care iau bismut subnitric, fără fenomene toxice (Buge și colab., 1974).

Majoritatea toxicelor produc mai ales polineuropatii, care vor fi discutate în capitolul 20.

Encefalopatia și mielopatia postradioterapică a devenit o realitate ca urmare a aplicării unor doze înalte de radiații pentru tratamentul unor tumori cerebrale și medulare sau din apropierea lor (Coy și Dolman, 1971; Jellinger și Sturm, 1971; Krayenbühl și Ruttner, 1973; De Rueck și Vander Eecken, 1975). Etiopatogenic se consideră că radiațiile produc modificări profunde ale complexului vasculoastrocitic (Kramer și Lee, 1974). După opinia lui Derveck și Vander Eecken (1975), mielina și oligodendroglia sînt cele mai vulnerabile componente ale țesutului cerebral la dozele înalte de radiații.

Encefalopatia alcoolică apare la marii consumatori cronici de băuturi alcoolice. La baza etiopatogeniei encefalopatiei alcoolice stau: a) efectul toxic direct al alcoolului asupra diferitelor zone cerebrale (Freud, 1973); b) deficitul cronic de tiamină care produce cu precădere sindrom Wernicke (Phillips și colab., 1952); c) malnutriția (Hartroft, 1967); d) alterarea profundă a funcțiilor hepatice (Lieber și Rubin, 1969). În concepția actuală asupra encefalopatiei alcoolice toate formele clinice de manifestare, inclusiv sindromul Wernicke și/sau sindromul Korsakov au la bază aceeași etiopatogenie, cu implicarea în grade diferite a factorilor amintiți (Freud, 1973).

16.2. ASPECTE TERAPEUTICE

Cu privire la toate formele de encefalopatii, măsurile profilactice de evitare a intoxicațiilor sînt cele mai eficace.

În raport de gravitatea encefalopatiilor se va aplica un tratament general energic de reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică.

Encefalopatiile prin intoxicații cu metale grele beneficiază foarte bine de tratamentul cu chelatoare. Astfel se poate administra BAL (British Anti Lewisite) în doze de 2,5 mg/kg corp, intramuscular, de două ori pe zi, timp de 10 zile lunar sau la două luni; EDTA (Edetamin-etilen-diamino-tetra-acetat de sodiu) în doze de 0,5—1 g/zi, în perfuzii lente, în cure de 15—20 zile; Dietil-ditiocarbamat, în doze de 10—20 mg/kg corp; Penicilamina, în doze de 1—2 g/zi, pe cale orală. Nu toate cazurile cu encefalopatii prin intoxicații cu mangan sau bismut reacționează favorabil la tratamentul cu chelatoare (Cook și colab., 1974; Goule și colab., 1975).

De notat faptul că, în ciuda unei simptomatologii parkinsoniene, intoxicația cronică cu mangan nu beneficiază în toate cazurile de tratament cu preparate de L—DOPA (Mena și colab., 1970; Cook și colab., 1974).

Encefalopatiile prin organofosforice beneficiază de tratament atropinic masiv și de administrarea toxogoninului [biclorură de bis -(4-hidroxi-iminometil-piridinin-1-metil)- ester], în doze de 25 mg intravenos, la 1—2 ore interval, în raport cu ameliorarea clinică.

Encefalopatia alcoolică se tratează prin administrare de tiamină (vitamina B_1) în doze de 500—1 000 mg/zi și alte vitamine din acest grup. Se va asocia un tratament protector hepatic. Paralel se va face, ca la toate toxicomaniile, fie condiționarea cu emetină sau apomorfină, fie, din contră, decondiționarea cu antalcool.

17. TRATAMENTUL BOLILOR METABOLICE ȘI CARENȚIALE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

17.1. DEFINIȚIE. CLASIFICARE

Encefalopatiile metabolice sînt acele afecțiuni ale sistemului nervos central care se caracterizează atît prin tulburarea funcțiilor cognitive, cît și prin disfuncții neurologice difuze sau multifocale, cauzate de boli sistemice sau carențiale. Aspectele clinice ale fiecărei encefalopatii pot fi, în general, recunoscute, însă, de foarte multe ori, sînt asemănătoare, indiferent de substratele metabolice sau carențiale care le-a produs.

Analizînd clasificarea encefalopatiilor pe care o propune Plum (1975) putem constata că se deosebește foarte puțin de clasificarea fiziopatologică a comelor așa cum a fost prezentată în capitolul 9. Este evident că foarte multe din bolile generale sau carențiale care produc encefalopatii, pot, în faze mai avansate, să producă chiar stări de comă. Din acest motiv, dezideratul de bază al unei atitudini medicale corecte este recunoașterea cît mai timpurie a substratului etiopatogenic care a produs encefalopatia.

17.2. ASPECTE ETIOPATOGENICE

1) *Encefalopatia hepatică* reprezintă prototipul cel mai cunoscut al unei encefalopatii metabolice fără substrat hipoxic (Plum, 1975). În raport cu evoluția clinică a encefalopatiilor se pot desprinde două tipuri: a) encefalopatia hepatică funcțională, cu evoluție favorabilă și fără sechele; b) encefalopatia hepatică organică, cu evoluția progresivă și leziuni cerebrale definitive (Victor și colab., 1965). Ulterior, Victor (1974) împarte encefalopatia hepatică în alte două categorii: a) encefalopatia hepatică acută (comă hepatică) și b) encefalopatia hepatică cronică, cu două forme: degenerescența hepatocerebrală cronică newilsoniană și degenerescența hepatocerebrală familială (boala Wilson).

Etiopatogenia encefalopatiei hepatice este numai parțial cunoscută. Teoria intoxicației cu amoniu este susținută de mai multe observații clinice și experimentale (Zieve, 1966; Walker și Schenker, 1970). Determinările arteriale ale ionului amoniu se corelează mai bine cu encefalopatia hepatică cronică decît cu cea acută, cu atît mai mult cu cît în coma hepatică terminală ionul amoniu arată o mare fluctuație, care nu poate fi corelată cu starea neurologică (Berger și colab., 1967).

Bazele moleculare ale intoxicației cu amoniu nu sînt încă complet elucidate. Este cunoscut faptul că creierul poate metaboliza amoniul printr-un proces consumator de energie, ce se desfășoară în două etape: a) o moleculă de amoniu împreună cu alfa-ketoglutarat formează acidul glutamic; b) acidul glutamic cu o nouă moleculă de amoniu formează glutamina. Nivelurile de amoniu și glutamină din lichidul cefalo-rahidian sînt crescute la pacienții cu hiperamoniemie, și se pot corela cu starea neuropsihică a bolnavilor cu encefalopatii hepatice (Zieve, 1966). Reținem faptul că alfa-ketoglutaratul este un produs intermediar important în ciclul acidului citric și astfel, un factor major în sinteza acidului adenozintrifosforic. Sursa principală a amonemiei provine din hidroliza ureei intestinale (Summerskill, 1970). În ficat amoniul este metabolizat în uree, prin intermediul ciclului Krebs-Henseleit. Din cauza marii sale difuzibilități, o cantitate însemnată de uree pătrunde în lumenul intestinal, iar în colon se transformă în amoniu printr-un proces de hidrolizare, catalizat de către ureazele bacteriene (Castell și Moore, 1971). Se creează astfel un circuit enterohepatic al amoniului și ureei. Shenker și colab. (1967) au demonstrat că acidul adenozintrifosforic și fosfocreatina din trunchiul cerebral sînt scăzute la animalele intoxicate cu amoniu. Ca o consecință a reducerii cantității compușilor macroergici din creier se produce o scădere evidentă a consumului cerebral de oxigen (Gottstein și colab., 1969 ; Maiolo și colab., 1971 ; Schenker, 1974). Apariția unor compuși noi, cum ar fi alfa-ketoglutaramatul, poate explica blocajul metabolic prin inhibiție enzimatică (Plum, 1975).

Acizii grași cu lanț scurt au fost, de asemenea, implicați în patogenia encefalopatiei hepatice (Walker și colab., 1970). Aceștia au fost găsiți crescuți în plasma unor pacienți cu insuficiență hepatică.

În ultimii ani s-a postulat că, în encefalopatia hepatică, asistăm, fie la o depleție a neurotransmiterilor (noradrenalină și dopamină) din unele zone vitale ale sistemului nervos central, fie la stabilirea unei false neurotransmiteri care înlocuiește transmiterea biologic activă de la nivelul receptorilor neuronali (Fischer și Baldessarini, 1971 ; Fischer, 1974). După opinia lui Fischer (1974), aminoacizii pot fi degradați de către flora intestinală și pot lua naștere falși neurotransmiteri (octopamina). Soeters și Fischer (1976) consideră că encefalopatia hepatică poate să fie produsă de schimbarea concentrației aminoacizilor plasmatici, în sensul că aminoacizii aromatici (fenilalamina, tirozina, triptofanul) sînt crescuți, în detrimentul aminoacizilor cu lanțuri deschise (valina, leucina, isoleucina), care sînt scăzuți. Scăderea raportului dintre aminoacizii cu lanțuri deschise și aminoacizii aromatici permite ultimilor să treacă prin bariera hematoencefalică în creier.

Baldy-Moulinier și colab. (1977) au demonstrat că semnele encefalopatiei hepatice nu sînt în relație directă cu reducerea metabolismului energetic și că această tulburare metabolică nu depinde de blocarea sinapselor dopaminergice. Autorii consideră, pe baza determinării debitului sanguin cerebral, că la bolnavii cirotici se dezvoltă derivații arteriovenoase intracerebrale.

Encefalopatia hepatică constituie o complicație potențială și la bolnavii cărora li s-a executat o derivație porto-cavă. Procentajul encefalopatiei hepatice variază între 10% și 70% din cazurile cu derivație portocavă, depinzînd de foarte mulți factori, dintre care unii sînt încă necunoscuți (Maddrey și Weber, 1975).

2) *Encefalopatia uremică* reprezintă totalitatea tulburărilor neuropsihice care apar în sistemul nervos central ca urmare a insuficienței renale acute sau cronice. Encefalopatia uremică recunoaște mai multe mecanisme etiopatogenice.

a) Acumularea graduală în organism a unor metaboliți cu potențiale toxice asupra sistemului nervos central. Acești metaboliți provin în special din metabolismul proteic, care este dealtfel accelerat. Cea mai mare parte a metaboliților circulanți sînt inhibitori ai enzimelor cerebrale. Cei mai studiați sînt : ureea, creatinina, creatina, acidul uric, acizii fenolici, acizii indolici, acizii organici din ciclul tricarboxilic etc. (Kramer și colab., 1965 ; Balestri și colab., 1970). De o deosebită atenție s-a bucurat studiul efectelor acizilor fenolici și ai ureei asupra sistemului nervos central (Record și colab., 1969 ; Zuckermann și Glaser, 1972). Acizii organici acumulați pot bloca sistemul de transport din plexurile coroide și din țesutul glial, care în mod normal participă la eliminarea unor metaboliți ai neurotransmiterilor cerebrali (De Vellis și Kukes, 1973).

b) Tulburările echilibrului hidroelectrolitic, și acido-bazic. În acest sens s-au descris : acidoză, alcaloză, hiponatremie, hiperpotasemie, hipocalcemie, hipermagneziemie, hiperhidratare, dehidratare etc. (Glaser, 1974). Aceste multiple aspecte au repercusiuni evidente asupra metabolismului cerebral, cu creşterea permeabilităţii ţesutului cerebral, tulburarea metabolismului, nucleotidelor, diminuarea utilizării energiei compuşilor macroergici, creşterea sodiului cerebral, inhibarea unui număr important de enzime etc. (Fishman, 1970 ; Van den Noort şi colab., 1970 ; Minkoff şi colab., 1972).

Din punct de vedere clinic, în cadrul encefalopatiei uremice au fost descrise : tremor, mioclonii, tetanii, hemipareze, semne de trunchi cerebral etc. (Tyler, 1968 ; Raskin şi Fishman, 1976).

În timpul hemodializei la unii pacienţi s-a observat accentuarea fenomenelor de encefalopatie uremică. Din punct de vedere patogenic s-a demonstrat că hemodializa rapidă produce o scădere brutală a ureei plasmatice, cu menţinerea în continuare a hiperconcentraţiei de uree în sistemul nervos central. Această tulburare a balanţei concentraţiei de uree din sînge şi creier determină un efect invers de trecere a lichidelor din plasmă în creier şi accentuarea edemului cerebral (Kennedy şi colab., 1964). În conformitate cu ultimele cercetări se pare că în afara ureei, există şi alţi factori care intervin în apariţia sindromului de dializă (Glaser, 1974). La unii pacienţi care sînt dializaţi perioade îndelungate, apar fenomene demenţiale (Mahurkar şi colab., 1973).

3) *Mielopatia şi encefalopatia diabetică* pot apare ca manifestări ale diabetului zaharat într-o proporţie mult mai mică ca neuropatia diabetică (De Jong, 1977).

4) *Encefalopatia hipoglicemică* reprezintă o entitate clinică care se dezvoltă la bolnavii cu hiperinsulinism (Galaction, 1959). În afara manifestărilor paroxistice (crize epileptice), hiperinsulinismul produce şi semne neurologice permanente, encefalice : sindrom parkinsonian, hemipareze, mişcări involuntare etc. De foarte multe ori se asociază cu semne de neuron motor periferic.

5) *Mielopatia şi encefalopatia prin carenţă de acid falic şi vitamina* B_{12} au fost descrise în ultima vreme odată cu înţelegerea mai deplină a rolului celor două substanţe în metabolismul sistemului nervos.

Acidul folic intervine în sistemul nervos central la nivelul sinapselor, avînd efecte convulsivante (Reynolds, 1973), fie printr-o acţiune directă, fie prin blocarea efectelor inhibitorii ale acidului gama-aminobutiric (Davies şi Watkins, 1973). Spector (1972) crede că acidul folic poate îndeplini rolul de neurotransmiter. Pe de altă parte, se consideră că acidul folic deţine un rol important în metabolismul monoaminelor cerebrale (Laduron, 1972). De o deosebită atenţie se bucură în ultima vreme constatarea, în conformitate cu care acidul folic este în directă corelaţie cu epilepsia şi tratamentul antiepileptic. S-a putut demonstra că : a) acidul folic este crescut în serul şi lichidul cefalorahidian al epilepticilor ; b) acidul folic seric scade în urma tratamentului antiepileptic, mai ales după difenilhidantoină ; c) acidul folic anulează în parte efectele anticonvulsivante ale difenilhidantoinei, barbituricelor şi primidonului (Woodbury şi Kemp, 1971 ; Reynolds, 1973). Unele tulburări neuropshice care apar în urma unui tratament îndelungat cu antiepileptice sînt considerate ca urmare a deficitului de acid folic (Reynolds, 1973).

Sindromul neuroanemic din anemia megaloblastică este bine cunoscut. Autorii accentuează asupra faptului că deficitul de acid folic sau de vitamină B_{12} produc o anemie megaloblastică asemănătoare, în timp ce complicațiile neurologice sînt produse numai de lipsa vitaminei B_{12}. Nu se poate face o corelație între gradul de anemie și gradul leziunilor neurologice. De asemenea, se subliniază că administrarea de acid folic ameliorează sindromul hematologic, însă îl agravează pe cel neurologic. Aceste aspecte particulare nu au încă o explicație plauzibilă (Reynolds, 1976). Un loc aparte în aspectele neurolitice ale deficitului de vitamină B_{12} îl reprezintă mielopatia bolnavilor parțial gastrectomizați (Roos, 1974).

17.3. PROBLEME TERAPEUTICE

Encefalopatiile metabolice beneficiază în primul rînd de tratamentul care vizează bolile de bază.

În al doilea rînd se iau în considerare leziunile nervoase secundare tulburărilor metabolice.

Tratamentul corect al encefalopatiei hepatice trebuie să aibă în vedere, în primul rînd, înlăturarea factorilor care pot precipita evoluția bolii. Astfel, se vor depista din timp hemoragiile gastrointestinale întrucît degradarea sîngelui duce la creșterea cantității de amoniu circulant. Regimul alimentar bogat în proteine mărește cantitatea de substanțe azotate din sînge, mai ales cînd unei insuficiențe hepatice cronice i se asociază și o insuficiență renală. În aceste condiții, encefalopatia hepatică apare foarte frecvent și se dezvoltă rapid. Diureticele, prin producerea hipovolemiei și a hipopotasemiei agravează encefalopatia hepatică. Sedativele, tranchilizantele și analgeticele nemaifiind metabolizate de către ficat, se pot cumula și astfel pot precipita instalarea comei.

Regimul alimentar al bolnavilor cu encefalopatie hepatică trebuie să fie sărac în proteine și substanțe azotoase. În formele severe se vor elimina complet proteinele din alimentație. Pentru eliminarea rezidiilor de colon se vor administra laxative și/sau se vor face clisme evacuatorii (Jacobson și Bell, 1973).

De o extremă valoare în encefalopatia hepatică s-a dovedit administrarea antibioticelor cu absorbție scăzută intestinală. Administrarea unor astfel de antibiotice se justifică prin distrugerea florei intestinale și implicit reducerea activității lor ureazice. Neomicina este antibioticul de elecție și se administrează oral în doze de 3—8 g/zi sau în clisme 1—2 g în 100—200 ml soluție salină (Jacobson și Bell, 1973). Din cauza unor posibile acumulări ale antibioticului la pacienții cu insuficiență renală, se va înlocui cu sulfamide neabsorbabile (succinilsulfatiazol, ftalilsulfatiazol).

O atenție deosebită se va acorda stabilizării și menținerii balanței electrolitice și acido-bazice. Hipopotasemia este deosebit de periculoasă mai ales dacă se asociază cu alcaloza, întrucît permite ionului amoniu să pătrundă mai ușor în sistemul nervos central. Hipoglicemia care însoțește frecvent encefalopatia hepatică se va combate cu soluții de dextran 5%, chiar în perfuzii continui.

Lactuloza este un dizaharid (1—4 betagalactosidofructoză) care a fost folosită cu succes în encefalopatia hepatică (Bircher și colab., 1971). Acest dizaharid nu se absoarbe prin mucoasa inestinală și este degradat de către flora bacterială în acid acetic și acid lactic care scade pH-ul din colon. Acest pH scăzut inhibă dezvoltarea bacteriilor producătoare de urează. De asemenea, lactuloza este și un foarte bun laxativ, reducîndu-se staza fecală și implicit absorbția substanțelor azotoase din colon. Doza de lactuloză variază între 15 și 140 g/zi, în doze fracționate. În afara diareei, lactuloza nu are alte efecte secundare. Poate fi folosit și în clisme. În multe cazuri lactuloza s-a dovedit mai utilă decît neomicina.

Observațiile cu privire la intervenția unui mecanism dopaminergic sau de falsă neurotransmitere (octopamina) au condus la folosirea preparatelor de L-DOPA în encefalopatiile hepatice (Parkes și colab., 1970; Sarrazin și colab., 1971). Autorii au remarcat o îmbunătățire a traseelor electroencefalografice urmată de ieșirea bolnavilor din coma hepatică. S-au administrat pe cale orală 3,5—5 g/zi, în mai multe doze. Pe de altă parte însă, Baldy-Moulinier și colab. (1977) nu au remarcat nici o îmbunătățire a traseelor encefalografice și/sau a aspectului clinic după administrare de L—DOPA.

Soeters și Fischer (1976) consideră că administrarea de aminoacizi cu lanțuri deschise (leucină, valină etc.) și un aport caloric suficient pot împiedica creșterea cantității de acizi aminați aromatici.

În encefalopatia uremică se vor lua măsurile terapeutice adecvate stadiului de insuficiență renală în care se află bolnavul. După stabilirea bilanțului hidroelectrolitic este absolut indispensabil să se adapteze necesitățile pentru evitarea deshidratării sau a hiperhidratării celulare. Se vor urmări îndeaproape ionograma și diureza. Aportul de potasiu va trebui redus la cele mai multe cazuri. Se va avea în vedere un aport de calciu întrucît avem de foarte multe ori o hipocalcemie. Aportul de proteine se va reduce la minimum posibil. Acidoza este de cele mai multe ori greu de compensat. Complicațiile cardio-vasculare, deosebit de frecvente, vor fi tratate cu toată atenția. Dializa se va face cu prudență pentru scăderea progresivă a ureei (Glaser, 1974).

Tratamentul encefalopatiei și/sau a mielopatiei diabetice are ca obiective principale corectarea hiperglicemiei și acolo unde este cazul rehidratarea și corectarea acidozei și a tulburărilor electrolitice. Toate aceste măsuri pot stopa evoluția complicațiilor nervoase ale diabetului sau chiar pot diminua simptomatologia.

Tratamentul encefalopatiei hipoglicemice vizează în primul rînd depistarea insulinomului, sau a hiperfuncției pancreatice endogene și tratarea acestora pe cale chirurgicală.

Encefalopatia și mielopatia prin carență de vitamină B_{12} beneficiază de administrarea acestei vitamine, a celorlalte vitamine din grupul B și de extracte de ficat. La cei gastrectomizați, sau cu tulburări de absorbție se va avea în vedere și carența de vitamină B_{12}. Aportul de vitamină B_{12} va fi permanent, în timp ce acidul folic este contraindicat. La cazurile unde se demonstrează că leziunile nervoase sînt o urmare a deficienței de acid folic, acesta se va administra în consecință. De asemenea acidul folic se va asocia tratamentului cronic antiepileptic, mai ales la cazurile care iau difenilhidantoină.

18. TRATAMENTUL SCLEROZEI ÎN PLĂCI ŞI AL BOLILOR ÎNRUDITE

18.1. BAZELE ETIOPATOGENICE, FIZIOPATOLOGICE ŞI IMUNOLOGICE ALE TERAPIEI SCLEROZEI ÎN PLĂCI

Se ştie că în lipsa unei etiopatogenii precizate timp de mai bine de 100 de ani de la prima descriere a bolii, toate mijloacele terapeutice utilizate în scleroza multiplă (S.M.) au fost empirice şi chiar în zilele noastre se pune sub semnul întrebării valoarea terapeutică a majorităţii mijloacelor folosite.

Apariţia rînd pe rînd a diferitelor concepţii etiopatogenice (infecţioasă, alergică, metabolică, vasculară, imunologică), cu diverse variante, a dus şi la tentative terapeutice corespunzătoare. Multe dintre acestea au rămas doar de interes istoric, iar altele se aplică prin ,,tradiţie'', sau ca o ,,tentativă'' de a încerca totuşi ceva, sau ca ,,psihoterapie''.

Pe de altă parte, se ştie că există o serie de particularităţi clinico-evolutive ale S.M., care conferă o extrem de dificilă apreciere a rezultatelor terapeutice. Dintre acestea, menţionăm caracterul variabil al simptomatologiei, legat de evoluţii individuale diferenţiate (forme grave şi forme aşa-zise ,,benigne'', forme cu evoluţie lentă, alături de forme cu evoluţie rapidă, dramatică), precum şi evoluţia ondulantă a S.M., cu puseuri şi perioade de remisiune. Însăşi durata remisiunilor este deosebit de variabilă (de la cîteva săptămîni la unele cazuri, pînă la ani de zile la alţi bolnavi). În sfîrşit, există şi remisiuni spontane, care pot fi regăsite pînă la peste 50% dintre bolnavi (Brickner, 1956; Leibowitz şi colab., 1966, citaţi de Pollingher, 1972). Ori se ştie că o metodă terapeutică poate fi estimată drept eficace doar în situaţiile în care procentul de ameliorări pe serii clinice semnificativ statistice este net superior procentului de ameliorări spontane.

Nu există poate nici o afecţiune medicală în care să se fi încercat atîtea proceduri terapeutice, adesea total diferite una faţă de alta, ca în S.M. Astfel, Sibley (1970) aminteşte peste 28 de tipuri de tratamente testate în S.M.: dicumarol, heparină, transfuzii cu plasmă, acid succinic, preparate de tetraetilamoniu, preparate de adenozin-monofosfat (AMP), preparate de ATP, histamină, Hydergine, acid izonicotinic, atromid, vitamine diverse (inclusiv B_{12}), histamină, enzime digestive (inclusiv pancreatice), piretoterapie, hidrazidă, acid nicotinic, extracte pancreatice, ACTH, cortizon, tolbutamidă, Tranilcypramine, diverse droguri imunosupresive, gammaglobuline, regim bogat în lipide, lecitine, vaccinuri etc.

18.1.1. ETIOLOGIA INFECŢIOASĂ

A fost susţinută încă de Margulis în 1946, de Dick şi colab., în 1958 şi de Nicolau în 1965 (citaţi de Drăgănescu şi colab., 1962, 1963, 1965, de Popoviciu şi Csögör, 1967 şi de Drăgănescu şi Cajal, 1974), care au susţinut intervenţia unui virus. Ulterior, s-a încriminat virusul herpetic simplex (Sabin şi Messore, 1959, citaţi de Drăgănescu şi Cajal, 1974), virusul rujeolic (Adams şi Imagawa, 1962; Sibley şi Foley, 1963; Pette şi Kuwert, 1965 ; Clark și colab., 1965 ; Caspary și colab., 1959 ; Adams și colab., 1970 ; Brown și colab., 1971 ; Norrby și colab., 1973 și alții — citați de Drăgănescu și Cajal, 1974).

Această ipoteză a etiologiei virotice a fost reluată și validată în anii din urmă de o serie de cercetători, care au ajuns la concluzia că foarte probabil este vorba de o infecție produsă de un virus lent („slow virus"), ca în scrapie, care ar determina apariția clinică a S.M. după o incubație variabilă de timp (Sigurdsson 1954 ; Thormar și Von Magnus, 1963 ; Leibowitz, 1971 ; Campbell și colab., 1963 ; Pálsson și colab., 1965 ; Field, 1966— citati de Drăgănescu și Cajal, 1974).

În decursul anilor s-a susținut intervenția și a altor germeni, ca de pildă a celor mai variate bacterii, care prin proteinele și nucleoproteinele lor ar putea produce reacții imunobiologice (Ferraro, 1957, citat de Popoviciu și Csögör, 1967).

Teorii asupra etiologiei infecțioase cu virusuri, cu spirochete, cu ricketsii (*R. prowazekii*, *R. mooseri*, *R. burneti*), au fost reeditate în ultimele două decenii (Subladze și Dick, 1958 ; Le Gac, 1960 ; Carp și colab., 1972 ; Henle și colab., 1975—citati de Liversedge, 1977).

Aceste ipoteze au generat o serie de *tratamente bazate pe concepția infecțioasă*, unele dintre ele avînd doar o valoare istorică, dar altele aplicîndu-se în mod mai mult sau mai puțin empiric chiar și în zilele noastre :

1) *Tratamentul antiinfecțios general* a implicat următoarele procedee (după Vasilescu și colab., 1968 și Pollingher, 1972) :

a) *Chimioterapia* : salicilat de sodiu, urotropină, iodură de sodiu, săruri de antimoniu, săruri de aur, compuși arsenicali, cianură de mercur, sulfamide, antibiotice, izoniazide.

Precizăm că dintre toate acestea, doar salicilatul de sodiu și iodura de sodiu se mai folosesc astăzi pentru efectul lor presupus antivirotic, antiinfecțios și, mai ales, pentru acțiunea similară a salicilaților cu cea a cortizonului, care s-a validat ca cea mai eficientă terapie, după cum vom vedea în continuare.

b) *Piretoterapia* a utilizat fie metode biologice (malarie, vaccin TAB, vaccin pirifer, proteinoterapie, lecitină, în injecții subarahnoidiene), fie metode chimice (cu sulf), fie metode fizice (unde scurte). S-a dovedit însă că piretoterapia reprezintă de fapt o modalitate de terapie nespecifică, favorizînd uneori mijloace de apărare ale organismului, dar de cele mai multe ori fiind nocivă și producînd regretabile agravări.

c) *Hematoterapia* (injectarea de sînge hemolizat, transfuziile repetate de sînge sau de plasmă) nu și-au dovedit efecte salutare, cu excepția perfuziilor de plasmă, care se practică și azi în unele servicii, cu rezultate uneori favorabile (dar cu riscul inoculării virusului hepatitic).

d) *Tratamentul cu levuri* (zaharomicete) liofilizate de tipul preparatului *Proper-Myl* (Taraschi și colab., 1961 ; Hart, 1963 ; Mularek, 1965 ; Sipilevschi, 1965 — citați de Pollingher, 1972) nu a dat rezultatele scontate. Aceste preparate ar acționa, prin stimularea producției de properdină, asupra mecanismelor nespecifice de apărare ale organismului și ar avea totuși unele efecte favorabile asupra tulburărilor motorii și sfincteriene (Pollingher, 1972).

2) *Tratamentul antiinfecțios specific* a utilizat rînd pe rînd o serie de preparate, care în epoca noastră au fost abandonate din

lipsă de eficacitate: vaccinul Purves-Stewart, vaccinul Margulis-Subladze, tetraciclinele, penicilinele, tifomicina, tratamentul antiluetic, tratamentul antispirochetozic, inoculările cu ser de la bolnavii în perioade de remisiune ș.a.

Terapia cu agenți antivirali a fost reeditată foarte recent de o serie de autori, ca de pildă de Cendrowski (1973) care a propus asocierea de hidrocortizon cu citozine-arabinoside sau cu ciclofosfamidă, precum și de Shapira (1974) și de Mc Donald (1975 — citat de Liversedge, 1977), care au propus utilizarea amantadinei.

18.1.2. ETIOPATOGENIA ALERGICĂ

A fost inițial sprijinită îndeosebi de apariția unor encefalomielite cu demielinizare, după vaccinuri și infecții acute ale copilăriei (Cumings, 1958, citat de Popoviciu și Csögör, 1967), iar ulterior prin constatarea unor similitudini între S.M. și encefalomielitele alergice experimentale (EAE), în care patogenia imunoalergică a fost în mod unanim admisă (Robbins, 1959; Waksman, 1959; Waksman și Adams, 1962; Gray, 1964; Miskolczy și colab., 1960; Duma și colab., 1965, 1967; Benetato și colab., 1964; 1965; Manta și colab., 1965; Maros și colab., 1965, 1967; Șerban, 1973; Drăgănescu și colab., 1962).

Această concepție etiopatogenică a dus la utilizarea multă vreme a *tratamentelor așa-zise „desensibilizante“*: asocierea de piramidon cu hiposulfit de sodiu, histamină și salicilat de sodiu (cura Kreindler, 1955), tratamente cu preparate antihistaminice (derivații de fenotiazine etc.), ser antireticular Bogomoletz, placentă Filatov ș.a.

18.1.3. ETIOPATOGENIA VASCULARĂ (RESPECTIV ANOXICĂ)

Susținută de o serie de autori (ca de pildă Putnam, 1937 și Rucker, 1945 — citați de Popoviciu și Csögör, 1967) a dus la o serie de *tratamente vasodilatatoare și anticoagulante* cu acid nicotinic, cu anticoagulante (heparină, dicumarină), blocarea ganglionului stelat (Vasilescu 1957, citat de Vasilescu și colab., 1968), preparate de Atromid ș.a., dar cu rezultate negative sau neconcludente.

18.1.4. ETIOPATOGENIA METABOLICĂ

Susținută în decursul anilor de un număr impresionant de cercetători (citați de Popoviciu și Csögör, 1967; de Benetato și colab. 1964, 1965, de Duma și colab., 1964, de Manta și colab., 1965 și de Sibley, 1970) a condus la numeroase *scheme terapeutice îndreptate împotriva dereglărilor metabolice presupuse în S. M.*, din care amintim:

a) *Cu acțiune asupra metabolismului lipidic și a posibilei intervenții a unei lipaze mielinolitice demielinizante:* preparate de lecitină, seruri antilipazice, regim hipolipidic (Swank, 1953), chinină, preparate de osmiu ș.a.

b) *Cu acțiune asupra metabolismului hidraților de carbon* (Huszak și Szecheny, 1959; Foster și colab., 1961; Mc Ardle și MacKenzie, 1960; Sawyer, 1960 — citați de Vasilescu și colab., 1968 și de Sibley, 1970); preparate de aneurină, tolbutamidă și de rastinon, preparate fosforice, A.T.P., A.M.P., cocarboxilază, regim hipoglucidic etc.

c) *Cu acțiune asupra metabolismului proteic*, întrucît o serie de autori (Benetato și colab., 1964, 1965; Finean, 1957; Krohn, 1957; Waelsch, Vladimirov și alții — citați de Benetato și colab., 1964; Duma și colab., 1964 ș.a.) au susținut că leziunea primordială în S.M. nu ar fi tulburarea metabolismului lipidic, ci alterarea metabolismului proteic. S-a preconizat astfel *administrarea de aminoacizi și de preparate reglatoare ale metabolismului proteic*.

d) *Cu acțiune asupra unor dereglări enzimatice*. Se știe că ipoteza unei „lize" enzimatice a mielinei a fost susținută încă în 1906 de Marburg și Brickner (citați de Popoviciu și Csögör, 1967) și preluată de mulți cercetători, care au susținut o creștere a activității unor lipaze sau esteraze la bolnavii cu S.M. Ulterior, un număr impresionant de cercetări (citate de Popoviciu și Csögör, 1967 și de Duma și colab., 1964) au evidențiat modificări ale lipazelor, ale colinesterazei, ale pseudocolinesterazei, ale hialuronidazelor, ale nucleotidazei, ale dehidrogenazelor, ale transaminazelor, ale tributirazei, ale fosfatazelor acide și alcaline, ale citocromoxidazei și ale altor sisteme enzimatice, care au sugerat o serie de *terapii enzimatice*, fără validare clinico-terapeutică.

e) *Vitaminoterapia* a fost și este recomandată, întrucît în etiopatogenia S.M. s-au invocat și deficiențe de acid pantotenic, de vitamină A, de vitamină E, de tiamină și de esteri fosforici ai tiaminei (Manta și colab., 1966), de riboflavină, de acid nicotinic, de vitamina B_{12}, de vitamina B_6. Rolul Vitaminei C în patogenia sclerozei în plăci a fost susținut încă de Marinescu și Alexianu-Buttu (citați de Kreindler și colab. 1957).

Indiferent de etiopatogenia S.M. considerăm că *vitaminoterapia* (*Vitamina* B_1, *Vit.* B_6, *Vit.* B_{16}, *Vit. C și acid nicotinic*) *rămîne utilă* în terapia adjuvantă a S.M., prin rolul lor în metabolismul sistemului nervos.

f) În sfîrșit, o serie de autori (Duma și colab., 1964 și alții, citați de Duma și colab.) au luat în considerație posibilitatea deficiențelor unor microelemente (*micrometale*) în patogeneza S.M., ca de pildă deficitul de cupru, mangan, cadmiu, zinc, și crom, cu deosebit rol în metabolismul S.N.C., ceea ce a sugerat o *terapie de substituție cu aceste microelemente*.

18.1.5. ETIOPATOGENIA TOXICĂ

Campbell și colab. (1950), Thomson și colab. (1955), Millar (1967) citați de Popoviciu și Csögör, (1967) și de Vasilescu și colab., (1968) au susținut și posibilitatea intervenției unor intoxicații cu diverse metale (plumb, cupru, arsen, mangan etc.) din sol, din apă și din unele alimente, motiv pentru care s-a preconizat *tratamentul antitoxic*, constînd în regim strict vegetarian și în administrarea de dimercaptopropanol, de acid paraminobenzoic și de alte substanțe antitoxice.

18.1.6. SCLEROZA ÎN PLĂCI CA O BOALĂ AUTOIMUNĂ, DE AUTOAGRESIUNE

Punctul de plecare al concepției autoimune a S.M. a fost reprezentat de studiile electroforetice și imunoelectroforetice (Ferraro și Jervis, 1944; Kabat; 1957; Löwenthal și colab., 1960; Lumsden și colab., 1950; Duma și colab., 1964 ; Schapira și Park, 1961 ; Vlad și colab., 1958 ; Van Sande, 1957 ; Becuș și colab., 1972 ; Cojocaru și colab., 1978), care au evidențiat creșterea gammaglobulinelor în serul și mai ales în L.C.R. al bolnavilor cu S.M. Această modificare a reprezentat un prim argument important în favoarea teoriei potrivit cătreia boala constituie un răspuns imunologic anormal al mielinei la un antigen exo- sau endogen. Astfel, majoritatea autorilor au găsit la bolnavii cu S.M., pe lîngă o proteinorahie puțin modificată, o creștere a gammaglobulinelor lichidiene la 50—70% din cazuri, iar imunoelectroforeza a relevat, de obicei, o creștere a IgG (în 73,3% din cazuri în L.C.R.-ul bolnavilor studiați de Becuș și colab., 1972) și mai puțin a IgA și a IgM. S-a mai constatat că aceste creșteri ale gammaglobulinelor, ale IgG și ale IgM sînt mai exprimate la cazurile de S.M. aflate în puseuri evolutive. O serie de autori, ca de pildă Kjellin și Siden (1977) au evidențiat în L.C.R. de la unii bolnavi cu S.M., fracțiuni de proteine aberante, respectiv subfracțiuni de gammaglobuline aberante (în spectrul electroforetic), care ar putea fi genetic determinate, sau cauzate de unii agenți neobișnuiți (posibil virali) sau de reacții autoimune.

O confirmare a patogeniei autoimune a S.M. a fost făcută prin punerea în evidență a prezenței imunoglobulinelor anticreier la bolnavii cu S.M., în procente de 30—42%, aceste procente fiind mai ridicate în primii ani de la debutul bolii și mai scăzute în faza de remisiune (Gell și Coombs, 1963 ; Halpern și colab., 1969 ; Trouillas și colab., 1970, Duca, 1972).

O importanță patogenetică deosebită a fost acordată de toți cercetătorii moderni prezenței de imunoglobuline (Ig) în L.C.R. (Humphrey și White, 1966 ; Caspary, 1977 ; Cojocaru și colab., 1978 ; Duca, 1972). Aprecierea Ig-lor în L.C.R. s-a făcut prin mai multe metode, vizînd aprecierea cantitativă globală și aprecierea calitativă prin demonstrarea specificității lor față de antigene-creier. S-a mai dovedit (Cohen și Bannister, 1967 ; Maravi și colab., 1967 ; Colby și colab., 1977) că limfocitele și plasmocitele din L.C.R. de la bolnavii cu S.M. sintetizează atît IgG, IgA, cît și IgM, ceea ce confirmă ipoteza că originea anticorpilor în L.C.R. este dublă (serică și locală). S-au evidențiat în S.M. anticorpi antimielină (Caspary, 1977 ; Lisak și colab., 1975, citați de Caspary, 1977).

O serie de cercetări moderne (vezi Gell și Coombs, 1963) au mai demonstrat specificitatea anti-creier a Ig provenite de la bolnavii cu S.M.

Dacă datele privind prezența de Ig în ser și în L.C. R. nu sînt totdeauna suficient de concludente, studiul reactivității de tip celular a adus o categorică confirmare că în S.M. este prezentă o sensibilizare față de propria substanță nervoasă. Această *sensibilizare de tip celular la antigen-anticreier* a fost demonstrată ca fiind pozitivă la bolnavii cu S.M. prin o serie de *teste*, după cum urmează : 1) *Testul intradermic* : o suspensie de antigen de creier (lob frontal) 10% uman autoclavat a produs reacții de tip întîrziat la bolnavii cu S.M. și i.d.r. negative la martori. 2) *Testul de transformare blastică a limfocitului în S.M.* Day și Peterson (1970), Lechevalier (1970), precum și Colby și colab. (1977) au demonstrat transformarea blastică a limfocitului de origine periferică, atît prin extract de creier uman, cît și cu o proteină bazică din mielină și chiar cu L.C.R. de la bolnavi cu S.M. Această demonstrație are o deosebită valoare teoretică și practică (inclusiv terapeutică), venind în sprijinul patogeniei autoimune a bolii și demonstrînd că în L.C.R. este prezent un antigen solubil eliberat din S.N.C. 3) *Testul de distrugere* *a celulei nervoase* (*testul citotoxic*). Întrucît reproducerea bolii experimentale și a transferului pasiv la om nu sînt posibile, pentru confirmarea patogeniei autoimune a S.M., Halpern și colab. (1970) au realizat un test imunologic pe cultură de celule nervoase. Pornind de la ideea că limfocitul este elementul esențial în toate procesele imunologice (atît umorale, cît și celulare), acești autori au demonstrat că limfocitele provenite de la bolnavi cu S.M. produc aglutinări, vacuolizări și distrucții ale celulelor nervoase din culturile utilizate. Mielinotoxicitatea serurilor provenite de la bolnavii cu S.M și de la animalele cu EAE asupra culturilor de țesut nervos a fost demonstrată de Bornstein (1973, citat de Caspary, 1977). Acest efect demielinizant ar fi datorit unui autoanticorp fixator de complement legat de IgG_2 (Lebor și colab., 1976, citați de Caspary, 1977). O remarcabilă constatare (cu valoare terapeutică) a fost aceea că limfocitele provenite de la bolnavii în curs de tratament imunosupresiv (cu ACTH, cortizon, Imuran) au demonstrat o mult mai mică agresivitate. Problema imunității celulare în S.M. este mult mai complicată. Pentru detalii, trimitem cititorul la recenta lucrare publicată de Knight, „Celullar immunity in multiple sclerosis“ (1977) și la lucrarea publicată de Colby și colab. (1977). Amintim doar o observație cu implicații terapeutice, făcută de Colby și colab. (1977) și de Van den Noort și Stjarnholm (1971, citați de Colby și colab., 1977), care au arătat că un factor „limfotoxic“ inhibă în mod preferențial acidul ribonucleic DNA — dependent la bolnavii cu S.M. și că acest factor este inhibat la rîndul său prin terapia cu steroizi, ceea ce explică efectele favorabile ale acestei terapii. 4) *Infiltratul de tip alergic*. Analiza citologică a leziunilor din S.M. a confirmat existența diferitelor etape ale inflamației de tip imunoalergic, adică infiltratele limfo-plasmocitare, alături de focarele de mielonecroză (Halpern, 1969; Șerban, 1973). 5) *Modificările citoaderenței limfocitare sub acțiunea serurilor patologice de scleroză multiplă*. Cojocaru și colab. (1978) au studiat citoaderența la hematii autologe, a limfocitului uman normal sub acțiunea serurilor patologice de la bolnavi cu S.M., remarcînd la majoritatea cazurilor, un indice de aderență crescut, fenomen care s-ar putea explica prin cooperarea imunoglobulinelor la limfocite, respectiv prin prezența unei antigenități încrucișate între limfocitele T și antigenele țesutului nervos „anti-brain“ (Thiele și colab., 1972, citați de Cojocaru și colab., 1978).

S-a mai arătat că bariera hemato-encefalică, probabil impenetrabilă pentru anticorpii serici, poate să fie străbătută de limfocitele sensibilizate și că în S.M. pot să apară în S.N.C. zone cu potențial imunologic cu capacitate de sinteză a IgG (Cohen și Bannister, 1967; Tourtelotte și colab., 1968).

În etapa actuală are o deosebită pondere ideea că scleroza în plăci este foarte probabil inițiată printr-o infecție virotică (un „slow-virus“) într-o perioadă timpurie a vieții și că o distrucție inflamatorie în S.N.C. implică și o reacție imunologică, respectiv o reacție inflamatorie „imun-mediată“, care duce la demielinizare (Caspary, 1977; Visniewski și Keith, 1977, citați de Caspary, 1977; Bertrams și Kuvert, 1972; Liversedge, 1977).

Aceste date de imunologie, care au inclus S.M. *în cadrul bolilor autoimune* constituie bazele fiziopatologice ale terapiei moderne a S.M., care va fi expusă în subcapitolul următor.

18.2.3. AGENȚI TERAPEUTICI CURATIVI ȘI/SAU PREVENTIVI

A) **Terapia imunosupresoare** se plasează pe primul plan și cuprinde mai multe *mijloace terapeutice* :

1) *Corticoterapia.* Acțiunea imunodepresoare a corticoterapiei este exercitată prin distrugerea țesutului limfoid, cu limfopenie consecutivă, prin inhibarea răspunsului imun primar, prin modificarea proprietăților bioelectrice ale membranei celulare a limfocitului, prin reducerea fondului de celule „imunocompetente“ și prin scăderea producției de anticorpi, acțiuni care au drept consecință o atenuare a mecanismelor efectoare ale imunității și, deci, efecte pozitive în puseurile acute ale S.M. (Broman, 1970, citat de Mareș și Nisipeanu, 1973 ; Miller și colab., 1962 ; Alexander și Cass, 1963 ; Millar și colab., 1967 ; Dale și colab., 1974 ; Vasilescu și colab., 1968 ; Mareș și Nisipeanu, 1973 ; Cincă și colab., 1977). Este curios că deși terapia cu steroizi în S.M. se practică de un sfert de secol, totuși încă nu există un consens unanim de vederi nici în ce privește reala sa eficacitate, nici modul de administrare, nici schemele generale de dozaj (Cendrowski, 1975).

Dozele de administrare orală variază de la autor la autor, între 20—50mg prednison pe zi, dar se apreciază în ultimii ani (Cincă și colab., 1977 ; Mareș și Nisipeanu, 1973 ; Sibley, 1970 ; Popoviciu și colab., 1978 — lucrare nepublicată) că doza optimă este de 1 mg/kg/zi. Opinia noastră, care concordă cu datele lui Mareș și Nisipeanu (1973), Sibley (1970), Cendrowski (1975), Warmolts și colab. (1970) și Dale și colab. (1974) este că cele mai bune rezultate, fără să apară efecte secundare este administrarea în doze unice alternante („alternate day“), adică o zi da, o zi nu, într-o priză unică matinală de 60—100 mg, asociat cu Ulcerotrat. Această administrare în priză unică matinală în zile alternative („alternate day“) are pe de o parte avantajul acțiunii celei mai eficiente (pe principiul cronoterapiei) și a evitării fenomenelor de hipercorticism, pe de altă parte, după cum au arătat Dale și colab. (1974), se reduce susceptibilitatea la infecții, printr-o acțiune „kinetică“ leucocitară (s-a constatat că timpul de înjumătățire a neutrofilelor sanguine marcate a fost semnificativ crescut în zilele de terapie unică). Cele mai bune rezultate se observă asupra semnelor piramidale, de trunchi cerebral, senzitive, sfincteriene, cerebeloase și asupra sindroamelor vizuale, mult superioare terapiei nespecifice desensibilizate (cu acid acetilosalicilic, amidopirin, histamină etc.) și terapiei cu Azathioprine (Imuran) (Cincă și colab., 1977). Se apreciază însă, că terapia în doze mari și în prize unice alternante nu se poate face vreme prea îndelungată (Mareș și Nisipeanu, 1973 ; Sibley, 1970 ; Tourtelotte, 1965, citați de Mareș și Nisipeanu, 1973). Experiența noastră recomandă (în concordanță cu datele lui Liversedge, 1977) cure de 15—20 zile alternative (durata totală 30—40 zile), repetate la 3—6 luni interval, cu posibilă terapie postcură cortizonică, cu ACTH retard 2 flacoane de 50 u. pe săptămînă, timp de 6 săptămîni. Într-un studiu recent, Cendrowski (1975) a prezentat rezultate favorabile în S.M. prin administrarea intensivă „alternate-day“ de steroizi. Autorul a plecat de la unele constatări (Otto, 1963 ; Kibler, 1965 ; Cass și colab., 1966) că administrarea zilnică de lungă durată de corticosteroizi și în special de ACTH în doze mari, conduce la dezvoltarea de efecte secundare la 20—61% dintre pacienți și că, dimpotrivă, terapia „alternate-day" are avantajul de a minimaliza numărul de efecte secundare. Astfel, Cendrowski (1975) a tratat 21 de bolnavi cu S. M., cu doze mari de dexamethason (similar: superprednol), tablete, administrat „alternate-day", adică 4—8 mg tot a doua zi, în 1—4 cure cu durate de 4—5 săptămîni și cu intervale pînă la 14 luni. Rezultatele pozitive au fost statistic semnificative și mai bune decît la lotul tratat cu azathioprină. În plus, nu s-au observat decît minime efecte secundare la 4 bolnavi (dermatită algerică, fenomene de tip cushingoid). Comentînd aceste date, Cendrowski (1975) a arătat că experiența personală și a altor autori citați, sugerează că riscul de serioase complicații și de efecte secundare după administrarea zilnică de mari doze de steroizi este triplu, în comparație cu administrarea intensivă „alternate-day" și că după terminarea curei alternante nu s-au remarcat semne de insuficiență corticosuprarenaliană și bolnavii n-au prezentat nici semne imediate de exacerbare a semnelor neurologice. Cendrowski a arătat că dexamethasonul sau betamethasonul inhibă într-un grad mai mare funcția adrenocorticotropă a hipofizei, în comparație cu prednisonul și se pare că terapia intensivă „alternate-day" cu dexamethason este singura modalitate rațională a corticoterapiei, întrucît, după cum au arătat și Harter și colab. (1963) și Warmolts și colab. (1970), ritmul circadian al excreției cortizonului și susceptibilitatea la ACTH-ul exogen rămîn intacte atunci cînd se administrează corticoterapia „alternate-day". Cendrowski (1975) și-a exprimat și convingerea că preparatele de dexamethason în doze mari sînt superioare ca acțiune față de dozele obișnuite, nu numai prin efectele antiflogistice și imunosupresoare, dar, în plus, după cum au arătat și Wilson și colab. (1974, citați de Cendrowski, 1975), preparatele de dexamethason și de prednisolon (supercortisol, n.n.) în doze mari cresc transmisia neuromusculară printr-o posibilă eliberare de „neurotransmitter" (acetilcolină) cu efecte postsinaptice.

Terapia intrarahidiană cu cortizon, deși a fost favorabil apreciată de unii autori (Sigwald, 1967; Baker, 1967; Delzzano, 1969 — citați de Mareș și Nisipeanu, 1973) se aplică din ce în ce mai puțin, datorită riscurilor de producere a arahnoiditelor.

2) *Tratamentul cu ACTH* se pare că este apreciat în mod unanim ca fiind superior ca eficacitate (și fără complicații sau efecte secundare importante) față de corticoterapie, cu toleranță mai bună și cu riscuri mai reduse de dependență (Alexander, 1963; Boudouresques, 1970 — citat de Mareș și Nisipeanu, 1973; Alexander și Cass, 1963; Rawson și colab., 1966; Millar și colab., 1967; Liversedge, 1977; Seland și colab., 1974). Dozele variază de la autor la autor, de la 15—20 u., pînă la 100 u. pe zi (Mareș și Nisipeanu, 1973; Liversedge, 1977), timp de 15—20—30 zile, de preferință i.v., în perfuzii (dar posibil și i.m.).

În ultimii ani se preferă *preparatele sintetice de ACTH* (Synacthen Depot, Cortrosin, Tetracosactrin ș.a.) în doze de 0,5 — 1 mg pe zi, pentru perioade de 30 de zile. Aceste preparate sînt mult mai bine tolerate și, mai ales, au riscuri mai reduse de a declanșa reacții alergice și adverse (Sigwald, 1967; Laplane, 1970; Claisse, 1970 — citați de Mareș și Nisipeanu, 1973; Alexander și Cass, 1963; Marshall și Hoeck, 1963). După Mumenthaler (1968) terapia cu Synacthen (depot) poate fi făcută chiar luni și ani de zile cu administrare tot la 2—3 zile cîte 1 mg.

3) *Imunodepresoarele*. Tratamentele imunodepresoare cuprind imunodepresoarele chimice, serul antilimfocitar (SAL), globulina antilimfocitară

(GAL), drenarea canalului limfatic toracic, radioterapia și timectomia (Mareș și Nisipeanu, 1973 ; Brendel și colab., 1972, citați de Liversedge, 1977).

Se știe că imunodepresoarele deprimă sau suprimă răspunsurile imune, prin inhibarea genezei de anticorpi și a reacțiilor de hipersensibilitate întîrziată, îndeosebi prin acțiunea exercitată asupra limfocitelor, asupra sintezei acizilor nucleici (și în general asupra sintezei proteinelor) și asupra diviziunilor celulare. S-a remarcat (Sibley, 1970) că Azathioprina și SAL influențează mai ales limfocitele T, iar Ciclofosfamida, în special limfocitele B.

a) Azathioprina (Imuran, 6-metil-mercaptopurina), substanță sintetizată de Hitchings și Elion (1961, citați de Mareș și Nisipeanu, 1973) reprezintă cel mai activ imunodepresor, prin acțiunile sale asupra fenomenelor de imunitate celulară, bazate în principal pe efectul antipurinic. S-a stabilit că, prin administrare orală, se resoarbe rapid (în 15 minute aflîndu-se în ser într-o proporție de 80%). Administrată pentru prima dată în S.M. de Corley și colab. (1966, citați de Swinburn și Liversedge, 1973) a stîrnit inițial un viu entuziasm, de pildă Lhermitte (1969, citat de Mareș și Nisipeanu, 1973) considerînd că preparatele de Imuran sînt mai eficace decît corticosteroizii, recomandînd de fapt asocierea de Imuran cu corticosteroizi. Rezultate favorabile a obținut și Nisipeanu (1973, citat de Mareș și Nisipeanu, 1973), îndeosebi la cazurile tratate cu combinație de corticoterapie și Imuran. În schimb, numeroase lucrări din ultimii ani (Cendrowski, 1971, 1973 ; Neumann și Ziegler, 1972 ; Tucker și Kappmann, 1969 ; Sibley, 1970 ; Liversedge, 1977 ; Swinburn și Liversedge, 1973) au relatat rezultate slabe, nesatisfăcătoare, sau negative. Swinburn și Liversedge (1973) n-au remarcat influențe favorabile nici asupra numărului sau severității puseurilor de S.M. în tratamentul cronic, de lungă durată (timp de 2 ani) cu Azathioprină, în doze de 2—5 mg/kg.corp. În schimb, autorii citați mai sus semnalează efectele secundare la cîțiva bolnavi, constînd în grețuri, vărsături și dureri abdominale (recomandînd ca terapia să se dea în mai multe prize fracționate, după mese), precum și leucopenii. Cincă și colab. (1977), utilizînd Imuran 150 mg pe zi pe un lot de bolnavi cu S.M., au obținut rezultate mai slabe în comparație cu lotul de bolnavi la care le-au administrat Cortizon 50 mg pe zi, degajînd concluzia că rezultatele terapiei cortizonice sînt superioare față de cele obținute cu Azathioprină singură, sau cu Azathioprină asociată cu corticoterapie.

b) *Cloraminofenul* (*Clorambucil*) este un alt imunodepresor, folosit cu rezultate bune în ultimii ani, în asociație cu preparate cortizonice, de o serie de autori (Arnould, 1970 ; Castaigne , 1971 ; Rosso, 1971 — citați de Mareș și Nisipeanu, 1973).

c) *Ciclofosfamida (Endoxan)*, cu toate rezultatele favorabile relatate de unii autori (Girard, 1966 ; Lejard, 1966 ; Arnould, 1970 ; Rosso, 1971 — citați de Mareș și Nisipeanu, 1973), este socotită ca ineficace în studiile recente ale lui Cendrowski (1971, 1973). În același sens, Drachman și colab. (1975) au arătat că deși în E.A.E. la animale se obțin remarcabile ameliorări ale simptomatologiei (inclusiv ale testelor imunologice), totuși la pacienții studiați de acești autori, ciclofosfamida nu a influențat deloc manifestările acute, care au progresat conform evoluției lor tipice.

d) *Serul antilimfocitar* (SAL) reprezintă un ser imun, care conține anticorpi (imunoglobuline) dirijați împotriva anticorpilor prezenți în/sau pe suprafața limfocitelor. Rezultate promițătoare în S.M., prin administrare pe cale s.c., i.m., dar mai ales intrarahidiană, întrucît SAL nu trece bariera hemato-encefalică, au fost raportate de Trouillas și colab. (1970) și Nick (1970, citat de Mareș și Nisipeanu, 1973).

Bazele teoretice ale administrării SAL au fost expuse de Trouillas și colab. (1970) și constau în importanța ,,liniei limfocitare“ în S.M. Astfel, în L.C.R. al bolnavilor cu S.M., mai ales în puseuri, se asistă la o reacție de mobilizare a liniei limfocitare, cu limfocitoză și plasmocitoză, precum și la creșterea imunoglobulinelor IgG, după cum am văzut în paginile anterioare, evidențiabile prin diverse tehnici, inclusiv prin metoda de imunodifuziune radiară (testul rozetelor) a lui Mancini (Kabat și colab., 1968; Cojocaru și colab., 1978). Relația dintre pleiocitoză și hiperglobulinorahie a fost demonstrată și de Cohen și Bannister (1967). La nivelul plăcii proaspete de scleroză s-au evidențiat trei fenomene (Trouillas, 1970; Șerban, 1973): prezența de limfocite, prezența de imunoglobuline IgG, precum și corelația între concentrația de IgG și numărul de celule limfocitare (Simpson și colab., 1969). În sînge, s-a dovedit o citotoxicitate pentru neuroni din partea limfocitelor circulante (Halpern, 1970). Aceste date au condus, după cum am arătat anterior, la concepția imunologică, după care infiltrația limfoidă este tulburarea primitivă, implicînd noțiunea unui ,,clon limfoid aberant“ intratecal, responsabil de producerea leziunilor, respectiv sugerînd ,,modelul“ S.M. ca boală autoimună. Prin prisma acestei concepții, SAL constituie un mijloc de inhibiție a liniei limfocitare, diferit față de acțiunea antimitoticelor clasice (Trouillas și colab., 1970): în vreme ce antimitoticele clasice acționează în mod electiv asupra celulelor în diviziune, adică în faza proliferativă a reacției imune, SAL, se adresează ansamblului populației limfocitare, îndeosebi asupra ,,limfocitelor în repaus“, cu ,,viață lungă“, ,,purtătoare a informației imunologice“ (James, 1968). Acest SAL ar fi capabil, deci, să inhibe un ,,clon limfocitar aberant“ atunci cînd acesta este ,,liniștit“, în afara oricărui puseu, de unde derivă interesul său în terapia S.M. (Trouillas, și colab., 1970; James, 1968). De altfel, s-a remarcat faptul că SAL inhibă în mod remarcabil E.A.E., mai ales cînd se administrează după injectarea emulsiei encefalitogene (Waksman și colab., 1961; Field, 1969). Trouillas și colab. (1970) au arătat că unele insuccese (îndeosebi ale școlii lyoneze) se datoresc administrării inadecvate parenterale (i.m. și s.c.), întrucît SAL nu traversează bariera hemato-meningee. Ca atare, SAL administrat parenteral nu are acces la limfocitele patogene, întrucît pe de o parte acestea nu sînt circulante, pe de altă parte, ele sînt protejate de către barierele hemato-cerebrală și hemato-lichidiană. Trouillas și colab. (1970) au arătat că administrarea intrarahidiană a SAL prezintă interesul ~~unui~~ acces direct la nivelul leziunilor și al limfocitelor din SNC și din LCR și a unei ,,imunosupresiuni masive și de scurtă durată“ asupra limfocitelor din L.C.R. și din plăcile de scleroză.

Trouillas și colab. (1970) au stabilit și condițiile de aplicare ale SAL în S.M., după cum urmează: indicația ideală este în puseurile acute de S.M. și în cazurile cu leziuni recente; tratamentul cronic obișnuit al S.M. nu se oprește, pentru a evita fenomenele de sevraj; instituirea (cu două zile înainte de injectare) a unei corticoterapii injectabile (100 mg pe zi) și a unei medicații antiserotoninice (derivate de piperidină, respectiv Periactine, 3 comprimate pe zi); în ziua injectării se face o desensibilizare la SAL printr-o injecție intravenoasă rapidă — în perfuzie — de Cortizon și 1 — 2 cmc de SAL, cu 2—3 minute înainte de injectarea intrarahidiană de SAL; apoi se injectează în condiții de perfectă asepsie, pe calea lombară, 2,5 ml de SAL diluat în 5 ml de ser fiziologic ; în zilele următoare, se continuă corticoterapia injectabilă 1—2 zile, se administrează antihistaminice și analgezice (de tipul amidopirinei) timp de 2—3 zile, iar în a treia zi se reia terapia obișnuită a S.M. Se poate produce un sindrom meningeal iritativ, o exacerbare (în a treia zi) a semnelor neurologice, precum și cefalee și astenie. Tratamentul se poate face doar în condiții de spitalizare.

e) *Globulina antilimfocitară* (*GAL*). Prima încercare de GAL în bolile umane autoimune s-a făcut la München în 1967 (Brendel și colab., 1969), iar rezultatele obținute în diverse boli autoalergice ca dermatomiozita, oftalmia simpatică, lupusul eritematos, miastenia gravis și S.M. au fost publicate de o serie de autori, din care cităm pe Brendel și colab. (1974), Frick și colab. (1970) și Ring și colab. (1976). Din datele prezentate, rezultă că s-a administrat GAL la bolnavi cu S.M. care nu au reacționat favorabil numai la terapia cu Azathioprină și steroizi. Terapia s-a făcut asociindu-se la Azathioprină și la corticoterapie și GAL, fie practicîndu-se în plus și drenaj al ductului toracic.

Azathioprina s-a dat în doze zilnice de 150 mg, prednisolonul în doze de 100 mg. pe zi la început, reducîndu-se apoi cu cîte 20 mg în fiecare săptămînă, iar GAL s-a administrat intravenos în doze zilnice de 10—20 mg/kg. corp. La unii bonavi s-a administrat IgG ultracentrifugată timp de cîteva zile. În sfîrșit, la unii pacienți s-a asociat și drenajul ductului toracic (prin canulare). Aprecierile au fost făcute după scala lui Kurtzke. Autorii citați au consemnat rezultate favorabile la majoritatea bolnavilor tratați, care au persistat timp de cîțiva ani, după care s-a practicat o nouă cură. Ca efecte secundare s-au semnalat reacții alegice și limfocitopenie.

Lance (1975, citat de Liversedge, 1977) precum și Mareș și Nisipeanu (1973) se îndoiesc de eficacitatea acestei metode imunodepresoare, cu atît mai mult cu cît implică o serie de riscuri toxice, de deprimare hematopoetică și mai ales de riscuri inflamatorii și teratogene, încît recomandă ca imunodepresoarele să nu fie folosite la primul puseu, decît dacă nu se constată remisiunea, ci trecerea într-o formă progresivă. De asemenea recomandă să se utilizeze în formele cu mare frecvență a puseurilor, precum și în formele progresiv agravate.

f) *Globulina antitimocitară* (*G.A.T.*) s-a aplicat în ultimii ani în puseurile de S.M. (cu creșterea gammaglobulinelor în L.C.R.). A fost recomandată de Seland și colab. (1974), fiind aplicată — se pare — cu succes de acești autori, în doze de 10 mg/kg. corp pe zi în perfuzii lente (de 8 ore) cu dextroză, timp de 28 de zile. Pentru evitarea fenomenelor alergice, s-a recomandat asocierea cu difenilhidramină și ACTH, precum și cu potasiu. Ca efecte secundare s-au semnalat : limfocitoză, trombocitopenie, fenomene alergice (în primele zile), artralgii, limfadenopatii și hepatosplenomegalii. Comparativ, Seland și colab. (1974) au arătat că tratamentul asociat (ACTH și GAT) dă rezultate mult mai bune decît tratamentul singular cu ACTH.

B) **Terapia reparatoare și fortifiantă.** S-au încercat și se încearcă o serie de metode terapeutice de refacere a tecilor nervoase și a axonilor, respectiv de remielinizare și de regenerare axonală, precum și de rezoluție a modificărilor acute edematoase și exsudative. De pildă, McDonald (1974) a publicat o serie de date clinice și experimentale asupra posibilităților de remielinizare, care sugerează că se pot forma noi teci de mielină, ceea ce încurajează multe tratamente de facilitare a unui astfel de potențial de remielinizare și de atenuare a handicapului final al procesului gliotic și sclerotic, care urmează unui atac acut exsudativ al puseului.

1) Una dintre aceste metode terapeutice este constituită de *administrarea de doze mari de Vitamină B_{12}* odată cu declanșarea unui puseu acut, dozele fiind de 100 gamma pe zi timp de trei luni (Liversedge, 1977).

2) O altă metodă este reprezentată de *regimul alimentar*. Se știe încă de mult (Swank, 1953, 1955, 1970 — citat de Liversedge, 1977) că studiile de distribuție a S.M. au sugerat că factorii dietetici ar putea juca un rol important în incidența bolii. S-a pus accentul îndeosebi pe acizii grași saturați și nesaturați din regimul cotidian. Swank (1953, 1955, 1970) a arătat că regimul bogat în acizi grași contribuie la producerea S.M., în vreme ce un regim sărac în grăsimi are influențe favorabile în evoluția clinică a bolii. Ulterior, cercetări biochimice ale lui Gerstl și colab., 1961, Baker și colab.,1963 și Mertin și Mede, 1977 (citați de Liversedge 1977) au arătat că de fapt este vorba de modificări intime în proporțiile relative ale acizilor grași saturați și nesaturați în spectrul lipidic al S.N.C. la bolnavii cu S.M. De pildă, s-a constatat o reducere a acidului linoleic în serul acestor bolnavi. Ca atare, Millar și colab. (1973) și alții au introdus un regim suplimentar cu acizi linoleici (emulsie naturală, sau în capsule, de oleu de floarea-soarelui cu 8,6 g de acid linoleic) de două ori pe zi, obținînd rezultate bune în comparație cu loturi de control. Liversedge (1977) a arătat că prezintă interes și regimul sărac în gluten și în general în hidrați de carbon, deși încă nu există o suficientă documentare științifică.

Cendrowski (1975) a arătat că efectele antiflogistice ale ACTH-ului și ale corticosteriozilor ar putea să fie extinse ca durată și întărite ca acțiune prin administrare de acizi linoleic și gamma-linolenic. De altfel, Turnell și colab. (1973, citați de Cendrowski, 1975) au demonstrat că acțiunea limfocitolitică a cortizonului este mediată de către acizii grași liberi. Acizii grași polinesaturați ar regulariza răspunsul celular imunologic, printr-o creștere de adenozid-3,5-monofosfat ciclic intracelular (Mertin și colab., 1974, citați de Cendrowski, 1975).

3) O serie de autori, ca de pildă Arnon (1975, citat de Liversedge, 1977) au propus administrarea de *preparate cu aminoacizi*.

C) Tratamentul paliativ, simptomatic și de recuperare în S.M.

1) *Tratamentul spasticității musculare* : a) *medicamentos*. Se utilizează preparatele de diazepam, de baclofen (Liorésal — 30—60 mg în 2—3 prize zilnice), de Clorzoxazon, Paraflex, Mydocalm ș.a. (Liversedge, 1977 ; From și colab., 1975 citați de Kraft, 1976 ; Sibley, 1970 ; Popoviciu și colab., 1976).

b) *Injectarea intratectală de fenol* — 1 ml de soluție 2—5% de fenol în glicerină (Liversedge și Mother, 1960, citați de Liversedge, 1977), sau 0,1—0,2 ml soluție fenol 5—15% (Gonsette și André-Balisaux, 1963, citați de Pollingher, 1972)—poate să reducă mult spasticitatea.

c) *Terapia chirurgicală*. Se poate face secțiunea nervului obturator și a tendoanelor în caz de spasm sever, algic, al adductorilor. Se poate face intervenția ortopedică de redresare a membrelor inferioare (tenotomii și artrodeze) în caz de contractură în flexie.

2) *Tulburările motorii* pot beneficia de diverse tehnici de recuperare, prin colaborare cu serviciile de balneofizioterapie și de recuperare motorie

(gimnastică medicală, mișcări active și pasive etc.) (Russell, 1967, citat de Liversedge, 1977).

3) *Tratamentul disfuncțiilor vezicale și al tulburărilor sfincteriene.* Micțiunile frecvente și incontinențele urinare pot fi influențate prin preparate anticolinergice de tipul atropinei, al extractelor de belladona (Foladon ș.a.), respectiv prin Probanthine, 2—3 ori pe zi cîte 15 mg (Liversedge, 1977).

În unele incontinențe, urotropina (1—2 g pe zi), poate avea oarecari rezultate (Vasilescu și colab., 1968). În cazul retențiilor urinare sînt necesare cateterizări permanente, respectiv sonde à demeure. În infecțiile urinare se aplică terapia corespunzătoare cu sulfamide și/sau antibiotice (după practicarea uroculturilor și a antibiogramelor).

Unii autori (Liversedge, 1977; Kreft, 1976) discută eventuala oportunitate a transplantelor uretrale, a creării unor „vezici ileale", respectiv aplicarea de stimulări electrice intermitente pe regiunea perineală și chiar aplicarea unor dispozitive electronice pentru controlul sfincterian și pentru funcția detrusorului. Hufschmidt (1975, citat de Liversedge, 1977) a propus o tehnică de stimulare recurentă (prin electrozi de suprafață) a măduvei dorsale inferioare, pentru ameliorarea funcției vezicale, iar Illis și colab. (1976) și Cook și Weinstein (1973, citați de Liversedge, 1977) au propus stimularea măduvei dorsale prin electrozi inserați în spațiul epidural, la nivel vertebral $T_4 - T_6$.

4) *Tratamentul tulburărilor psihice* vizează combaterea stărilor depresive, a stărilor de anxietate, a stărilor euforice, prin tranchilizante minore (Napoton, Meprobamat, Diazepam), prin antidepresoare (preparate de Imipramină) și prin psihoterapie. Încercarea de reîncadrare în muncă în cazurile mai ușoare, precum și terapia ocupațională, joacă un rol important psihoterapic.

D) **Profilaxia unor noi puseuri** se face prin următoarele:

1) *Regimul alimentar* (vezi anterior).

2) *Prevenirea infecțiilor*: stări gripale, diverse infecții intercurente, infecții ale căilor respiratorii superioare, diverse viroze (Mc Alpine, 1965, Duma și colab., 1969, Alter și Speer, 1968, Ammitzboll, 1972 — citați de Mareș și Nisipeanu, 1973).

3) *Evitarea vaccinărilor* (antitifoparatifice, antirabice, antivariolice, antidifterice, antitetanice, antigripale, antirujeolice etc.) (Mareș și Nisipeanu, 1973).

4) *Puncțiile rahidiene,* semnalate de unii autori ca fiind agravate și chiar declanșatoare de noi puseuri, nu au, după părerea noastră, ca de altfel și după părerea altora (Mareș și Nisipeanu, 1973; Schapira, 1969; Tourtelotte și colab., 1968) nici-o influență nefavorabilă asupra evoluției bolii.

5) *Evitarea traumatismelor* (Mareș și Nisipeanu, 1973).

6) *Evitarea anestezicelor* (Buskett și Armstrong, 1970, citați de Mareș și Nisipeanu, 1973; Vasilescu și colab., 1968).

7) *Sarcina și nașterile* constituie elemente precipitante sau agravante (Schapira, 1966; Morsier, 1971 — citați de Mareș și Nisipeanu, 1973).

19. TRATAMENTUL BOLILOR DEGENERATIVE ȘI METABOLICE CU DETERMINISM GENETIC ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

19.1 ASPECTE ETIOPATOGENICE

În cadrul acestor boli se cuprind un număr însemnat de afecțiuni ale sistemului nervos central, care au caracter ereditar și familial. Se vor trece în revistă numai cele mai frecvente.

19.1.1. DEGENERESCENȚA HEPATOCEREBRALĂ

Degenerescența hepatocerebrală este o afecțiune genetică dismetabolică, care se caracterizează prin asocierea unui complex de leziuni nervoase (extrapiramidale, pirmidale, cerebeloase), cu ciroză hepatică și cu importante tulburări ale metabolismului cuprului și proteinelor. Sub această denumire se reunesc două forme clinice: boala Wilson (cu debut juvenil) și pseudoscleroza Westphal-Strümpell (cu debut tardiv), ele constituind din punct de vedere nosologic o singură entitate.

În patogenia degenerescenței hepatocerebrale sînt incriminate tulburări ale metabolismului cuprului și ale proteinelor.

Cuprul se absoarbe în mod normal din tractul intestinal și este transportat apoi către diferite organe, legat de albumine serice. Cea mai mare parte a complexului cupru/albumină (95%) se transformă în ceruloplasmină, prin legarea cuprului de o alfa$_2$-globulină. Ceruloplasmina este o oxidază, cu rol în metabolismul unor importante amine biologic-active (adrenalina și serotonina) și cu valori serice normale în jur de 30 mg%. Cuprul tisular, larg răspîndit în țesuturile corpului, se găsește mai ales sub formă de hepatocupreină, cerebrocuprină și eritrocupreină. Cuprul se elimină în mică cantitate prin urină, bilă și transpirație (Ionășescu 1967).

Tulburările metabolismului cuprului pot fi astfel rezumate: a) scăderea ceruloplasminei serice și din lichidul cefalorahidian, deși rare cazuri prezintă și valori normale (Scheinberg și Sternlieb, 1963; Cumings, 1968); b) scăderea cuprului seric (Walshe, 1967); c) creșterea excreției urinare a cuprului (Walshe, 1967); d) creșterea conținutului cuprului în diferite organe: ficat, creier (nucleii bazali și scoarța cerebrală), cornee (în membrana Descemet, realizînd inelul Kayser-Fleischer) și în rinichi (Ionășescu, 1967); e) absorbția intestinală normală și excreția biliară scăzută a cuprului (O'Reilly și colab., 1971), printr-un deficit enzimatic lizozomial hepatic (Sternlieb și Scheinberg, 1973). Se pare că transferul de cupru din hepatocupreină în ceruloplasmină, de la nivelul ficatului, nu are loc. Consecutiv acestui deficit de conversie, cuprul rămîne mai mult timp legat de albumine și, deoarece acestea au o greutate moleculară mică, ele pot difuza prin endoteliul capilar în țesuturi. Această ipoteză consideră că atît ciroza hepatică, cît și leziunile cerebrale sînt, în ultimă instanță, consecința acțiunii cuprului depozitat asupra unor sisteme enzimatice. În acest fel se dereglează metabolismul glucidic, protidic și al aminelor biologic active (catecolamine, serotonina), cu perturbarea echilibrului catecolamino-colinergic, în sensul creșterii activității colinergice (Ionășescu, 1967). Ipoteza deficienței de ceruloplasmină în degenerescența hepatocerebrală este însă insuficientă de îndată ce: a) ceruloplasmina serică și din lichidul cefalorahidian poate fi scăzută și în alte boli (ateroscleroză cerebrală, nefroză, sprue, denutriție); b) nu există o corelație între scăderea ceruloplasminei, severitatea bolii și cantitatea de cupru depozitat; c) administrarea experimentală de cupru nu a putut produce niciodată boala; d) la unele cazuri ceruloplasmina este normală; e) nu s-a putut stabili o corelație precisă între cantitatea de cupru eliminată după administrarea de preparate chelatoare și ameliorarea clinică; f) există cazuri cu degenerescență hepatocerebrală la care tulburările metabolismului cuprului apar mai tardiv (Popoff și colab., 1965).

Tulburările metabolismului proteinelor sînt specifice cirozelor hepatice (Stricland și Leu, 1975). În acest context s-au descris: hipoalbuminemie cu hiperglobulinemie și hipergamaglobulinemie. Popoviciu și colab. (1964) au pus în evidență scăderi evidente ale unor aminoacizi din sînge. De asemenea, atît testele hepatice funcționale, cît și biopsia hepatică, atestă în multe cazuri existența hepatitei cronice sau chiar a cirozei hepatice (Sternlieb și Scheinberg, 1972). Primordialitatea tulburărilor metabolismului proteinelor, legată de ciroza hepatică, ar consta în : a) diminuarea sintezei albuminelor; b) scăderea sintezei protrombinei; c) afectarea sintezei ceruloplasminei, trăsătură caracteristică numai degenerescenței hepatocerebrale cu determinism genetic; d) diminuarea sintezei nucleo-proteinelor, ce se traduce prin modificări ale nucleilor celulelor nervoase, hepatice, renale precum și prin transformarea astrocitelor în celule de tip Alzheimer.

În degenerescența hepatocerebrală întîlnim și tulburări ale funcției renale, dintre care amintim pe cele mai importante: a) hiperaminoaciduria; b) glicozuria; c) uricozuria; d) hipercalciuria. Toate aceste modificări sugerează prezența unor tulburări la nivelul tubului renal (Wilson și Goldstein, 1974; Strickland și Leu, 1975).

Nu sînt rare cazurile în care apar și manifestări hematologice importante, dintre care cea mai frecventă este anemia hemolitică (McIntyre și colab., 1967; Deiss și colab. 1970). În 1977, Hamlyn și colab., au descris două cazuri de boală Wilson cu hemoliză, insuficiență renală și evoluție fulminantă.

Faptul că, pe de o parte, multe degenerescențe hepatocerebrale nu sînt ereditare și familiale, iar pe de altă parte, s-a putut stabili o anumită legătură cu encefalopatia hepatică, a determinat pe mulți autori să reconstituie cadrul nosologic al acestor afecțiuni (Konovalov, 1958; Ionășescu 1967). În același context, Victor (1974) distinge: degenerescența hepatocerebrală familială și degenerescența hepatocerebrală cîștigată. Ultima formă se apropie foarte mult de encefalopatia hepatică cronică. După același autor, din punct de vedere patologic nu există diferențe esențiale între forma cîștigată și cea familială. În contextul unității patogenice a celor două forme, Victor (1974) subliniază faptul că nici tulburările metabolismului cupric, specific bolii Wilson și nici amonemia specifică encefalopatiei hepatice nu sînt singurele responsabile de apariția leziunilor cerebrale. Aceste leziuni ar fi produse de tulburări metabolice hepatice comune unele cu determinism genetic, altele dobîndite. Se pare că dismetabolismul depășește funcția hepatică, motiv pentru care boala trebuie considerată ca rezultatul unor mecanisme patogenice multiple.

Experiența noastră clinică și de laborator ne permite să atragem atenția asupra faptului că multe cazuri cu simptomatologie minoră (distonii, sindroame extrapiramidalo-cerebeloase) trebuie investigate în sensul unei degenerescențe hepatocerebrale, cu atît mai mult cu cît în momentul de față dispunem de un arsenal terapeutic relativ eficace.

19.1.2. PORFIRIILE

Porfiriile sînt boli genetice dismetabolice caracterizate din punct de vedere biochimic prin tulburări ale metabolismului pirolilor și hemului, iar din punct de vedere clinic prin semne generale și neurologice.

Condacse și colab. (1970) propun următoarea clasificare a porfiriilor :

1) *Porfiriile eritropoetice*, cu formele : a) porfiria congenitală eritropoetică recesivă ; b) protoporfiria eritropoetică ; c) coproporfiria eritropoetică ; d) porfiria eritropoetică lentă.

2) *Porfiriile hepatice*, cu formele : a) porfiria acută intermitentă (manifestă și latentă) ; b) porfiria cutanată tardivă ereditară ; c) porfiria cutanată tardivă simptomatică ; d) porfiria mixtă ; e) coproporfiria ereditară.

3) *Porfiriile secundare*, care apar în cursul altor boli (digestive, hepatice, hematologice, avitaminoze) sau în cursul unor intoxicații cronice (etilică, saturnină, mercurială, barbiturică, hexaclorbenzen etc.)

Profiriile eritropoetice nu se însoțesc de manifestări neurologice, în timp ce majoritatea din grupul porfiriilor hepatice prezintă complicații nervoase.

Porfiria care dă cele mai frecvente manifestări neurologice este porfiria ereditară acută intermitentă a cărei transmisie este de tip dominant autosomal. Simptomatologia neurologică este foarte variată, ea putînd merge de la simple pareze de nervi periferici, pînă la semne nețe de encefalopatie. Tulburarea metabolică din porfiria acută intermitentă ar consta în : a) blocarea metabolismului pirolic în stadiul de porfobilinogen ; b) hiperproducția de acid delta-aminolevulinic și de porfobilinogen. Porfiriile obținute experimental au permis să se stabilească că hemul reprezintă elementul biochimic din componența unui factor care blochează reversibil procesul de biosinteză a porfirinelor. Un număr important de substanțe pot înlocui hemul din factorul frenator și astfel se sintetizează cantități mai mari de porfobilinogen (Granick, 1966). Această tulburare se interferează cu sistemul energeticoformator (Tschudy și colab., 1962).

Cu privire la patogenia tulburărilor neurologice, Ionășescu (1967) consideră că acestea se produc, pe de o parte printr-un proces de demielinizare (mai ales la nivelul sistemului nervos periferic), iar pe de altă parte printr-un proces vascular la nivel capilar (predominant în sistemul nervos central).

19.2. PROBLEME TERAPEUTICE

19.2.1. TRATAMENTUL DEGENERESCENȚEI HEPATOCEREBRALE

Avînd în vedere caracterul ereditar și familial al acestei afecțiuni se impun, în primul rînd, măsuri de depistare a homozigoților asimptomatici și pe cît este posibil tratarea lor înainte de apariția semnelor clinice. În acest sens, Strickand și Leu (1975) preconizează o baterie de teste care este capabilă să depisteze homozigoții asimptomatici (hipoceruloplasminemia, hipocuprenemia, hipercuprenuria și creșterea cuprului hepatic). Odată acești homozigoți depistați vor trebui tratați cu toată energia, ca pe cazurile declarate, inclusiv cu penicilamină (Tu și colab., 1965, Sternlieb și Scheinberg, 1968). În contextul larg al sfaturilor genetice medicii au datoria să informeze bolnavul și familia asupra caracterului ereditar al bolii. Se va recomanda de asemenea evitarea acelor factori infecțioși sau toxici care afectează ficatul, încercîndu-se în felul acesta să se evite un mecanism patogenic deosebit de important.

Tratamentul curativ va avea în vedere următoarele aspecte :

1) Înlăturarea cuprului din organism cu ajutorul chelatoarelor. Dintre toate preparatele chelatoare cunoscute, cele mai bune efecte au fost obținute cu penicilamină (Cuprenil), care se administrează în doze de 1—2 g/zi. Pentru obținerea unor rezultate cît mai bune, tratamentul cu penicilamină va fi menținut lungi perioade de timp (Sternlieb și Scheinberg, 1964 ; Deiss și colab., 1971). Celelalte preparate chelatoare, amintite în capitolul 16 nu au efecte terapeutice ca penicilamina. Tratamentul cu penicilamină poate produce, după o anumită perioadă, un sindrom nefrotic, care cedează la suprimarea medicației și la administrarea de prednison. Ca efecte secundare, penicilamina poate produce reacții alergice tegumentale, cefalee, greață și limfadenopatii. Uneori poate să ducă la o deficiență de fier. În aceste cazuri doza zilnică va fi redusă sau se va întrerupe temporar tratamentul. Acesta va fi reluat cu doze mici care vor fi crescute progresiv.

2) Tratarea cu toată atenția, ca la o veritabilă encefalopatie hepatică, a fenomenelor de hepatită cronică sau ciroză hepatică (A se vedea capitolul 17).

3) Considerîndu-se că din punct de vedere biochimic în degenerescența hepatocerebrală, fenomenele nervoase sînt produse de un deficit catecolominic s-au utilizat preparatele de L-DOPA. Rezultatele însă nu sînt convingătoare (Barbeau și Friesen, 1970).

4) Creșterea tonusului sistemului colinergic poate fi combătut cu preparate anticolinergice cunoscute.

19.2.2. TRATAMENTUL PORFIRIILOR

Deoarece o parte din porfirii nu sînt ereditare, ci sînt legate de acțiunea toxică, predominant hepatică, a unor noxe, se va încerca determinarea toxicului. Se va ține seama apoi de particularitățile clinice ale porfiriilor, de psihicul labil și tulburările comportamentale ale porfirinicilor, de variațiile sezoniere ale bolii, cît și de toți factorii care pot declanșa sau pot agrava un puseu evolutiv.

1) Măsurile terapeutice profilactice se vor referi la :

a) Recomandările care trebuie făcute bolnavilor cu crize de porfirie, cît și persoanelor care sînt candidate să facă. Scopul acestor indicații este de a preveni manifestările clinice zgomotoase. Se va explica familiei caracterul ereditar al bolii și se va atrage atenția asupra substanțelor care pot provoca crizele (barbiturice, sulfamide, fenitoin, chinină, antimalarice, piramidon, plumb etc.). Vor fi evitate traumele psihice și eforturile fizice excesive. Bolnavii vor urma un regim igieno-dietetic de protecție hepatică, însă echilibrat caloric, proteic și vitaminic. De asemenea, bolnavii vor fi instruiți a-și apăra tegumentele față de acțiunea luminii solare.

b) Depistarea cazurilor care sînt candidate la crize porfirinice.

2) Tratamentul etiopatogenic cuprinde următoarele măsuri :

a) Administrarea de vitamine, în special B_1, B_6, B_{12} și acid folic, în ideea restabilirii lanțului enzimatic și implicit redresarea metabolismului pirolilor.

b) Folosirea compușilor macroergici fosforați ai adeninei (acidul adenozin-5-monofosforic și acidul adenozintrifosforic), în scopul inhibării porfirinogenezei (Gajdos și colab., 1962 ; Labbe, 1962).

c) Administrarea substanțelor chelatoare de ioni metalici bivalenți, pentru a putea influența dinamica a numeroase enzime. În acest scop s-au folosit BAL sau EDTA (Roman, 1967 ; Thivolet și colab., 1968). Rezultatele cu preparatele chelatoare nu sînt însă concludente la toate cazurile. Constatîndu-se că o parte din cazurile cu porfirie sînt însoțite de sideremie (Berlin și Braute, 1962), s-a folosit Desferalul, un chelator specific al fierului (Brown și colab., 1967 ; Lundvall și Wienfeld, 1968). Acest preparat se administrează în doze de 1 g/zi, timp de o săptămînă, apoi 0,5 g/zi încă 15 zile, urmate de o doză de întreținere de 1—2 g spătămînal, timp de cîteva luni (Condacse și colab., 1970).

d) Sîngerările repetate prin venopuncție, reușesc să mobilizeze depozitele de fier din țesuturi și să amelioreze cazurile de porfirii asociate cu sideremie (Koval și colab., 1965).

e) Tratamentul insuficienței hepatice se justifică prin faptul că porfiriile cu leziuni neurologice sînt de natură hepatică.

g) Terapia cu antimalarice de sinteză a fost introdusă ca urmare a faptului că aceste preparate diminuă fotosensibilitatea tegumentelor (Sweeney și colab., 1965).

3) Tratamentul simptomatic va viza fenomenele din timpul crizelor porfirinice : durerea (clorpromazin) ; tahicardia (propranolol) ; convulsiile (diazepam) ; insuficiența respiratorie acută (respirație asistată) ; tulburările hidroelectrolitice.

20. TRATAMENTUL BOLILOR SISTEMULUI NERVOS PERIFERIC

20.1. TERAPIA PARALIZIILOR IZOLATE ALE NERVILOR PERIFERICI

Terapia paraliziilor izolate ale nervilor periferici variază, desigur, în funcție de *etiopatogenie și de factorii fiziopatologici :*

20.1.1. PARALIZIILE TRAUMATICE

Pot fi realizate prin agenți de natură foarte diferită : mecanici, termici, toxici, ischemici. În general, leziunile sînt directe (secțiune completă sau incompletă, compresiune prin calus osos, prin fragment osos, prin bride cicatriceale, prin infiltrații interstițiale și/sau hemoragice, prin strivire, prin dilacerare etc.), astfel încît complexitatea leziunilor realizate depinde de particularitățile agentului vulnerant și de modul său de acțiune (Arseni și colab., 1973).

Indicatiile terapeutice în paraliziile traumatice depinde de *tipurile de leziune a nervilor periferici* (după Seddon, 1942, citat de Arseni și colab., 1973) : 1) *Neurotmezisul* este starea anatomofuncțională a unui nerv care a fost complet secționat și care, datorită și țesutului cicatriceal masiv, exuberant, haotic, se află în imposibilitate de regenerare fără intervenție chirurgicală. Aci se includ și leziunile nervoase cu păstrarea soluției de continuitate, dar în care regenerarea este blocată, parazitată prin formațiunile cicatriceale peri- și intraneurale. 2) *Axonotmezisul* reprezintă starea morfofuncțională de leziune esențială a însăși fibrelor nervoase, dar fără degenerare completă periferică, respectiv cu păstrarea tecii și a învelișurilor nervului și cu tubii endoneurali intacți. În acest mod, regenerarea apare spontan prin tubii intacți, prin ghidarea axoplasmei spre periferie, dar fără posibilitatea unei vindecări totale. Din punct de vedere clinic se asistă la o paralizie completă, ca și în neurotmezis. 3) *Neuropraxia* reprezintă o modificare benignă și de scurtă durată, respectiv mai mult o tulburare funcțională, în care predomină deficitul motor. Leziunea interesează tecile de mielină, ceea ce explică predominanța tulburărilor funcționale ale fibrelor motorii și proprioceptive, care sînt cele mai mielinizate. Axonii își păstrează continuitatea și vindecarea apare în cîteva zile pînă la cîteva săptămîni.

Pe lîngă aceste leziuni, pentru evoluția ulterioară și pentru terapia neuropatiilor traumatice este important să se țină seama de unele *leziuni apărute în cadrul „evoluției reparatorii“* a nervului : îngroșări ale tecii perineurale (care blochează calea de refacere a traiectului axonal), degenerarea mucoidă (cu tumefiere nervoasă), corpusculii Renaut în spațiul perineural (cu tulburări de conductibilitate), scleroza neurofibrilară și mai ales formarea nevromului (cu serioase consecințe în funcționalitatea nervului), leziunile ischemice și hematoamele extra- sau intratronculare cu organizări secundare de țesut fibros (cu posibilități de distrucție și de compresiune a fibrelor nervoase). Tot pentru orientarea terapiei merită semnalate modificările morfopatologice care apar la distanță de leziunea nervoasă propriu-zisă (tulburări trofice osteoarticulare, artropatii, redori articulare de natură „statică“ și prin „hipoutilizare“ a segmentelor respective etc.). Nu trebuie uitate nici tulburările trofice, de motilitate și vegetative, care pot realiza uneori sindromul fiziopatic posttraumatic.

Principii terapeutice : 1) *Procedurile chirurgicale* (după Arseni și colab., 1973) : a) *Indicațiile suturii primare* sînt valabile în cazurile în care asistăm la un important procent de fibre nervoase întrerupte (peste 25% din trunchiul nervos), cînd caracterul leziunii este clar, iar plaga nu este anfractuoasă și cu dilacerări extinse, care să implice ulterioare necroze și remanieri nervoase locale. Întreruperea de continuitate cu un diametru de minimum 2—3 mm impune în mod obligator sutura chirurgicală. Suspiciunea unei leziuni de axonotmezis de asemenea indică o sutură, care se recomandă să nu depășească 6 săptămîni, în care se menține deficitul motor sau senzitiv și inexcitabilitatea electrică. De asemenea, persistența deficitelor nervoase însoțite de semne de denervare peste 6 săptămîni, în cazul unor traumatisme cu presiuni prelungite (intraoperatorii sub narcoză), sindroame de tunel carpian, includere în calus osos, organizarea fibroasă a unor hematoame ș.a. trebuie să impună îndrumarea pentru o explorare chirurgicală, în vederea eventualei îndepărtări în timp util a unor factori compresivi, înainte de compromiterea funcționalității neuromusculare. La fel, organizarea unor cicatrici perineurale impune indicația de neuroliză-exo-și/sau endotronculară. Suturile precoce sînt utile și în leziunile de la nivelul mîinii, în vederea evitării posibilității dezvoltării neuronului de bont.

b) *Indicațiile suturii secundare ,,precoce"*. În cazul leziunilor de trunchiuri nervoase neglijate se pune problema suturii secundare, care trebuie să se realizeze în timp optim de 25—30 de zile. De asemenea, această abordare (sutură) secundară ,,precoce" trebuie avută în vedere în toate cazurile cu striviri întinse și cu leziuni închise, în care este necesară rezecția corectoare și sutura capetelor nervului secționat și în care exoneuroliza efectuată ceva mai tardiv (dar nu prea tîrziu) va fi urmată de o reacție postoperatorie mult mai redusă și va avea un prognostic mai bun.

Arseni și colab. (1973), precum și Walton (1975) au apreciat că sutura nervoasă secundară (la cîteva săptămîni după trauma originală și nu imediat) constituie procedeul cel mai indicat, pentru o serie de rațiuni : condiții operatorii mai ușor de realizat decît în ,,abordarea de urgență", laborioasă, migăloasă, pe de o parte, iar pe de altă parte, posibilitățile de asigurare pentru sutura nervoasă a unui ,,pat" de țesuturi adiacente bine nutrite, fără reacție inflamatorie și cu mai mică reactivitate fibroblastică. În plus, perinervul mai îngroșat după trecerea acestui interval de timp este mai susceptibil la practicarea unei mai eficiente și rezistente suturi nervoase, decît în cazul suturii primare.

c) *Indicațiile suturii secundare ,,tardive"*. În cazul în care bolnavul se adresează tardiv specialistului neurolog, adică la mai multă vreme după trecerea intervalului optim de 25—30 de zile (dar sub 1 an), acesta totuși trebuie îndrumat pentru explorarea focarului traumatic și pentru încercarea de degajare a capetelor nervoase din țesutul fibros și sutura acestora.

d) *Depistarea nevroamelor* obligă pe specialist să îndrume bolnavul pentru intervenție chirurgicală, cu eliminarea nevromului prin rezecție și stabilirea continuității capetelor nervoase corectate.

e) În cazurile în care rezultatele suturii nervilor periferici sînt nesatisfăcătoare, există posibilitatea de practicare a diferitelor *intervenții care implică transplante de mușchi și/sau tendoane* și chiar *transpoziții și grefe de nervi*, pentru a corecta infirmitățile reziduale (Arseni și colab., 1972, 1973).

f) *Terapia chirurgicală a cauzalgiei și a sindromului fiziopatic* a fost expusă în cap. 2.

2) *Procedurile medicamentoase* implică utilizarea de doze masive de vitamine B_1, B_6 și B_{12}, de stricnină (în doze progresive, pînă la 18—20 mg pe zi în mai multe prize) și de regeneratoare nervoase : Acid adenozinmonofosforic (A.M.P.), Adenyl, A.T.P., Uteplex (Acid uridin 5-trifosforic) în ampule buvabile. În caz de redori articulare și contracturi, se prescriu decontracturante (Clorzoxazon, Mydocalm, Diazepam). Se combat simptomele cauzalgice și ale sindromului fiziopatic prin analgezice vasodilatatoare, neuroleptice, simpaticolitice și, la nevoie, prin infiltrații anestezice pe sistemul simpatic.

3) *Tratamentul de recuperare al paraliziilor nervoase periferice* are o importanță considerabilă. El va fi expus în alt capitol. Totuși prezentăm în linii mari scopurile și principalele metode (Arseni și colab., 1972) : A) *Scopurile tratamentului de recuperare* sînt : mobilizarea articulațiilor și

combaterea contracturilor, reluarea activității musculare și ameliorarea performanțelor motorii, favorizarea regenerării fibrelor nervoase, înlăturarea tulburărilor trofice și normalizarea funcțiilor vegetative.

B) *Principalele metode de recuperare* sînt : a) Kinetoterapia, prin mobilizare și exerciții pasive de 3—4 ori pe zi, completate cu stimulări musculare cu curenți galvanici, respectiv exponențiali, aplicați îndeosebi pe mușchii mici ai mîinii (care sînt reinervați tîrziu și există riscul atrofiei), în ședințe scurte și repetate. Se pot utiliza, în servicii bine dotate, și aparate de contenție amovibile. Kinetoterapia se completează ulterior cu mișcări active.

b) *Agenții fizici* : căldura (cu efecte favorabile asupra circulației locale și asupra relaxării musculare) oferită prin băile segmentare sau generale ; masajul subacval simplu sau sub presiune ; aplicările locale de parafină sau nămol ; masajul ; ultrasunetele (cu efect fibrolitic, termic, de dinamizare celulară) ; galvanizările, ionizările ș.a.

c) *Ergoterapia* se introduce de la început, ținîndu-se seama de faptul că pe măsura efectuării terapiei de recuperare se impune reintegrarea mușchilor în ,,schema lor motorie normală“ (Arseni și colab., 1973). În cadrul acestei terapii se vor evita compensările prin utilizarea cu precădere a membrului sănătos.

d) *Protezarea* implică utilizarea de variate modalități, începînd cu atelele de repaus în poziție funcțională (pentru evitarea deformărilor), pînă la sisteme mecanice mai complexe propuse de unii autori.

4) *Intervențiile paliative* ortopedice se pot practica în cazuri de diformități ale membrelor și de infirmități nerezolvabile prin alte mijloace : tenodeze, artrodeze, transplantații tendinoase ș.a.

20.1.2. PARALIZIILE NERVILOR PERIFERICI AȘA-ZISE ,,MEDICALE''

Cuprind numeroase paralizii de *diverse etiopatogenii* : 1) *Paraliziile prin compresiuni de cauze ,,medicale“* pot fi, în realitate, rediculare (meningite sifilitice, morb Pott, hernii discale, tumori, coaste cervicale, sindroame scalenice) sau tronculare (tumori, artrite, adenopatii, abcese, chisturi, compresiunea nervului median în tunelul carpian sau a nervului cubital printr-o compresiune în șanțul epitrohleoolecranian etc.). *Tratamentul* acestor paralizii comportă terapia medicamentoasă, fizioterapia și de recuperare expusă anterior (la p. 20.1.1.), care se asociază la o posibilă terapie de îndepărtare a factorilor etiologici enumerați : terapia antiluetică ; abordarea chirurgicală a herniilor discale, a tumorilor, a abceselor, a chisturilor, a coastei cervicale, rezecarea mușchiului scalen ; abordarea chirurgicală prin secționare longitudinală a ligamentului transvers al carpului în sindromul de canal carpian (Arseni și Panoza, 1977) ; rezolvarea corectă a unei artropatii sau a unei epicondilite etc. De pildă, în sindromul de canal (tunel) carpian, Arseni și Panoza (1977) și alții au descris numeroși factori etiopatogenici locali : anomalii anatomice, stenoze ale canalului carpian secundare unor procese înlocuitoare de spațiu ca lipoame, ganglioni aberanți hipertrofiați, sinovite specifice sau nespecifice, tulburări circulatorii în arterele mediane cu ischemia nervului median, staze venoase locale de diverse etiologii, fibrozarea și îngroșarea tecilor sinoviale prin factori reumatici, infecțioși și/sau degenerativi (tenosinovite), îngroșarea ligamentului transvers, stări după fracturi ale carpului. Ca atare, Arseni și Panoza (1977) au apreciat că tratamentul suferinței nervului median din sindromul de canal carpian nu este exclusiv chirurgical, ci și medicamentos, în cazurile în care factorul cauzal răspunde favorabil la preparate cortizonice și/sau la preparate de fenilbutazonă administrate general și/sau local. După Arseni și Panoza, 40% dintre cazuri devin în mod obligatoriu chirurgicale, cu eliminarea factorilor compresivi (denivelări ale peretelui posterior al canalului carpian după fracturi ale carpului, lipoame, nevroame, ganglioni, hipertrofii sinoviale, tofi gutoși, calus hipertrofic etc.) și prin secționarea longitudinală a ligamentului transvers al carpului pe toată întinderea sa, cu eventuală sinovectomie largă. Dar Arseni și Panoza (1977) au recomandat ca atunci cînd nu se găsește o cauză compresivă, să se practice o exoneuraliză a nervului, cu urmărirea traiectului nervos pînă dincolo de apariția ramurii nervului tenarian recurent, cu eliminarea elementului compresiv și cu recalibrarea canalului.

La fel, în cazul neuropatiei ulnare tardive din sindromul șanțului epitrohleo-olecranian se recomandă (Marinescu și Dănăilă, 1968) pe de o parte, tratamentul preventiv al paraliziei ulnare în leziunile traumatice ale cotului, cu fractura condilului extern sau intern și cu deplasare, tratament care va consta în reducerea și fixarea fracturii, cu transpoziția anterioară a nervului cubital, pe de altă parte un tratament curativ corespunzător al leziunilor traumatice recente sau vechi (cu sau fără fracturi și/sau deformarea cotului), al leziunilor de continuitate a nervului, al artrozelor și al osteocondrozelor, al deficitelor de irigație a nervului și al modificărilor congenitale ale cotului. Tratamentul de elecție al unor asemenea leziuni de la nivelul șanțului epitrohleo-olecranian constă în transpoziția anterioară a nervului cubital, pentru evitarea menținerii nervului sub acțiunea factorilor de tracțiune-elongație-compresiune (Marinescu și Dănilă, 1968 ; Arseni și colab., 1973). La nevoie, se practică și rezecția eventualului nevrom, cu neurorafie consecutivă.

2) *Paralizii prin compresiuni „fals“ medicale* (Cossa, 1958). Sînt denumite astfel, întrucît, în realitate, traumatismele sînt practic neobservate de către bolnavi și de cele mai multe ori la originea lor se află alți factori, care trebuie investigați. Amintim, de pildă, paraliziile radiale prin „compresiunea” nervului la nivelul brațului de către capul individului sau individei în timpul somnului (vechea „paralysie des amoureux“), în timpul unei stări de beție, de comă sau de anestezie, respectiv de purtare a cîrjelor. De multe ori alcoolul, frigul sau un alt factor toxic intervin în determinismul acestora. În cazul paraliziilor de nerv cubital, este vorba de obicei de microtraumatisme profesionale asupra cotului (la tîmplari, la pantofari, la zugravi, vopsitori etc.).

3) *Paralizii izolate prin neuropatie toxică* (îndeosebi ale nervului radial) se întîlnesc în intoxicația cu plumb și rareori în alte intoxicații profesionale. Terapia, desigur, implică, pe lîngă tratamentul medicamentos, fizioterapic și de recuperare comun tuturor neuropatiilor, eliminarea factorului toxic și terapia chelatoare.

4) *Paraliziile periferice infecțioase*, întîlnite în diverse viroze (inclusiv în gripă), în lues, în unele infecții banale și mai ales după seroterapie (antitetanică) se tratează corespunzător, terapia de bază fiind cea antiinfecțioasă și antialergică (inclusiv corticoterapie), la care se asociază medicația clasică a paraliziilor neuropatice.

20.2. TRATAMENTUL PARALIZIEI FACIALE PERIFERICE

Paraliziile faciale periferice ridică importante probleme, prin frecvența lor, prin implicațiile etiopatogenice și terapeutice, precum și prin sechelele pe care le lasă în foarte multe cazuri, cu dezolante consecințe de ordin funcțional și estetic.

20.2.1. ETIOPATOGENIA PARALIZIILOR FACIALE

De o deosebită importanță terapeutică este *etiopatogenia paraliziilor faciale*, care pot fi produse de foarte variați factori: infecțioși (în care se pare că se include și paraliza facială ,,a frigore''), traumatici, tumorali, prin boli sistemice și prin cauze așa-zise ,,idiopatice'' (paralizia facială idiopatică sau paralizia Bell).

Paraliziile faciale infecțioase sînt mult mai frecvente decît se credea pînă nu de mult. Astfel, s-a dovedit că pot exista numeroase infecții responsabile de producerea paraliziilor faciale (Crabtree, 1977 ; Conley, 1974 ; Taindel și colab., 1967). Este vorba de infecții bacteriene acute sau cronice, de virusurile poliomielitice, de virusurile gripale, de diverse enterovirusuri (Echo, Coxsackie și altele), de arbovirusuri, de mixovirusuri, de virusul mononucleozei infecțioase, de virusul herpetic, de virusul herpes zoster și altele. De pildă Taindel și colab. (1967). pe un material de 120 de cazuri de paralizii faciale au izolat virusuri la 10 cazuri (8%), după cum urmează: virusuri Echo, virusuri poliomielitice și virusuri Coxsackie. Paralizii faciale pot fi întîlnite și în meningo-encefalite și în poliradiculonevritele Guillain-Barré.

Se pare că multe dintre paraliziile faciale periferice așa-zise ,,a frigore'' sînt în realitate infecțioase, iar fenomenul de nevrodocită Sicard nu este altceva decît o nevrită facială însoțită de edemațierea nervului în apeductul Fallope. În alte cazuri, paralizia facială este secundară unei mastoidite, cel mai adesea de natură otică. Chiar paralizia facială din sindromul lui Melkersson-Rosenthal este considerat de unii autori fie de etiologie infecțios-alergică, fie ca o formă de sarcoidoză Boeck (Bodechtel, 1965 ; Șofletea, 1967). În sfîrșit, unele date din ultimii ani sugerează că o serie de paralizii de nervi cranieni (inclusiv paralizia facială așa-zisă ,,idiopatică'' Bell) au o patogenie autoimună (Mc Govern și Estevez, 1974).

Paraliziile faciale traumatice sînt produse prin fracturi ale bazei craniului și ale osului temporal, precum și prin leziuni mastoidiene.

Paraliziile faciale tumorale sînt produse prin tumori benigne (colesteatoame, meningioame, tumori glomice, neurinoame, tumori parotidiene) sau maligne (carcinoame, tumori metastatice ș.a.).

Paraliziile faciale din unele boli sistemice: diabet, hipertensiune arterială, atero- și arterioscleroză (în leziuni vasculare în trunchiul cerebral); în leucemii, în boala Hodgkin, în periarterita nodoasă, în granulomatoza Wegener și în alte boli sistemice.

Paralizia facială idiopatică (paralizia Bell) reprezintă la ora actuală o afecțiune al cărei diagnostic se stabilește prin excluderea celorlalte posibilități etiopatogenice. În trecut, aproximativ 85% din toate paraliziile faciale erau incluse în categoria paraliziilor idiopatice, dar în etapa actuală tot mai puține pot fi considerate drept idiopatice (Crabtree, 1977 ; Conley, 1974 ; Wolferman, 1974).

20.2.2. PATOGENIA AFECTĂRII NERVULUI FACIAL

Este condiționată de acțiunea, fie la nivelul nucleului de origine al facialului și al zonelor conexe, fie a unei porțiuni din lungul său traseu prin cauzele infecțioase (bacteriene sau virotice), tumorale, traumatice, metabolice, sistemice, menționate mai sus. Pentru stabilirea localizării leziunii cîștigă o deosebită importanță diagnosticul etajat, respectiv diagnosticul topografic al leziunilor nervului facial. Sub acest aspect, leziunile care produc paraliziile faciale periferice pot fi sistematizate astfel : a) leziuni pontine ; b) leziuni situate în fosa cerebrală posterioară, respectiv între punte și meatul auditiv intern ; c) leziuni situate în porțiunea nervului din osul temporal (majoritatea) ; d) leziuni extratemporale.

În ultimii ani s-au introdus o serie de probe funcționale, cu ajutorul cărora se poate stabili diagnosticul topografic al leziunii nervului facial, cum sînt : testul lăcrimării (sau testul Schirner), studiul reflexelor stapedius sau ale mușchilor scăriței (înregistrabile și electroacustic), studiul sensibilității gustative, precum și tehnica electrogustometrică cantitativă (Crabtree, 1977 ; Taindel și colab., 1967 ; Pulec, 1974). Pe baza acestor teste, se poate stabili sediul leziunii, după cum urmează : a) porțiunea infracordală, respectiv sub nervul coarda timpanului ; b) porțiunea infrastapedială, respectiv între coarda timpanului și nervul stapedial ; c) porțiunea suprastapedială, respectiv între nervul stapedial și ganglionul geniculat ; d) porțiunea suprageniculată, respectiv între ganglionul geniculat și nucleul motor. Acest diagnostic topografic de finețe al leziunilor nervului facial poate da informații prețioase asupra diagnosticului clinic, a prognosticului și mai ales asupra tratamentului (îndeosebi chirurgical).

20.2.3. EVALUAREA PROGNOSTICĂ

Este deosebit de importantă (Pulec, 1974 ; Crabtree, 1977). Din păcate nu există posibilități de a determina prognosticul real la data debutului paraliziei (Pulec, 1974), deși unele semne și teste pot să ne facă să întrevedem un bun sau un rău prognostic și care să determine poziția medicului în decizia de decompresiune chirurgicală înainte de a se instala degenerescența nervoasă. Se poate totuși aprecia că lunga durată a semnelor clinice severe de paralizie constituie unul dintre elementele de rău prognostic. Dacă o paralizie facială completă începe să dea semne de ameliorare începînd cu a cincea zi, este o indicație de bun prognostic iar paraliziile incomplete au șanse de vindecare.

Se apreciază că prezența de dureri în regiunea mastoidiană poate să indice un edem mai sever al nervului și, implicit, un prognostic mai nefavorabil (Groves, 1973, citat de Pulec, 1974). Bolnavii cu afecțiuni cardiovasculare și cu diabet, oamenii în vîrstă și femeile gravide înainte de termen au șanse mai mici pentru o vindecare completă (Adour și Wingerd, 1974 ; Pulec, 1974). La fel bolnavii care au suferit a doua, sau mai multe paralizii faciale recurente au șanse mai mici, întrucît se poate presupune că au un apeduct fallopian îngustat, care va favoriza constricția nervului prin edemul care se dezvoltă. Testele funcționale topografice menționate anterior pot de asemenea să dea indicații prognostice, putîndu-se aprecia că un nerv interesat pe o lungime mai mare în osul temporal va avea, în general, un prognostic mai rău. Adour și Wingerd (1974) au arătat (ca și Groves 1973, citat de Pulec, 1974) că paraliziile faciale herpetice, care de multe ori nu se manifestă prin apariția de vezicule, ci doar prin asocierea de dureri în zona Ramsay-Hunt (ca și în multe observații ale noastre), prezintă riscuri de importantă denervare de patru ori mai mari decît în cazurile de paralizii faciale banale, idiopatice.

Cele mai utile *teste prognostice* sînt cele *electrice*, care dau indicații prețioase, în sensul unei leziuni temporare sau a existenței unei degenerări. Astfel, se utilizează următoarele teste (Crabtree, 1977; Pulec, 1974): a) *Electromiografia* dă indicații prețioase, cu mult mai bune decît metodele electrice clasice, dar din păcate poate da date valabile doar după 18—21 zile; b) *Determinarea timpului de conducere nervoasă* este și mai importantă, deși se poate practica doar la 4—6 zile după debutul afecțiunii; c) *Testele de excitabilitate nervoasă* implică o comparație între excitabilitatea nervoasă de partea afectată și de partea normală. Testul de excitabilitate nervoasă minimală compară stimularea minimală cu care poate fi excitat nervul, putînd fi practicat ușor și fără durere. Testul de excitabilitate nervoasă maximală se practică într-o excitație maximă pe nerv și apariția unei oboseli a nervului și reprezintă o indicație de degenerescență. Se apreciază (Crabtree, 1977; Pulec, 1974) că deși acest test de excitabilitate maximală poate să dea o indicație mai timpurie a degenerescenței, este dureros pentru pacient. Aceste teste dau indicații la 48—72 de ore după leziunea nervului, dar de multe ori datele sînt înșelătoare în perioada timpurie a leziunii (Pulec, 1974). Se pare deci că rămîn valabile datele clasice, care arată că testele de excitabilitate electrică dau date valabile asupra gradului de degenerescență doar după a 12-a zi de la debutul unei paralizii faciale. Cu toate acestea, Crabtree (1977) recomandă ca după instituirea terapiei medicale, să se aprecieze evoluția prin determinarea excitabilității electrice minimale la sfîrșitul primei săptămîni și să se testeze în continuare această excitabilitate tot a doua zi, pentru aprecierea fie a ameliorărilor, fie a reacțiilor de degenerescență. d) *Testul debitului salivar* dă indicații timpurii de afectare nervoasă (Blatt, 1965, citat de Crabtree, 1977). O descreștere cu 25% sau mai mult a debitului salivar poate da indicații de degenerescență nervoasă. Totuși, canularea ductului salivar și măsurarea acestui debit este laborioasă și dificil de efectuat în practică.

20.2.4. PRINCIPALELE MIJLOACE TERAPEUTICE

20.2.4.1. TERAPIA ETIOLOGICĂ

Se impune în primul rînd, ținînd seama de multitudinea de factori, cu excepția paraliziilor faciale idiopatice (paralizia Bell), în care — după cum am văzut — nu se cunosc factorii cauzali. Astfel, se aplică un *tratament antiinfecțios* adecvat în infecțiile bacteriene acute sau cronice cu antibioticele corespunzătoare și *asanarea focarelor de infecție* (otite, mastoidite, abcese, osteite ale stîncii etc.). Se tratează *infecțiile virale* cu antibiotice cu spectru larg (herpes zoster, enterovirusuri, virusuri Coxsackie, Echo, poliomielitice etc.).

Se rezolvă în mod corect leziunile traumatice ale stîncii, ale osului temporal, ale bazei craniului etc., iar în cazul etiologiei tumorale, se face *ablarea tumorii* și/sau *radioterapie*. Se rezolvă chirurgical sau prin alte metode *arahnoiditele cerebrale*. Se aplică *terapia eventualelor boli sistemice* (diabet, leucemii, boala Hodgkin, periarterita nodoasă) și a *bolii de bază* (scleroză în plăci, poliradiculonevrită etc.).

20.2.4.2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL PARALIZIEI FACIALE IDIOPATICE ȘI, ÎN GENERAL, AL MAJORITĂȚII PARALIZIILOR FACIALE PERIFERICE, INDIFERENT DE ETIOLOGIE

Ideal ar fi ca acest tratament medicamentos să fie instituit încă în primele 24 de ore.

Tratamentul medicamentos cunoaște numeroase mijloace, apreciate în mod variabil de la autor la autor, ca atare ne permitem o ierarhizare a acestor mijloace terapeutice, pe baza experienței noastre personale și a recomandărilor din literatura ultimilor ani (Crabtree, 1977; Drachman, 1969; Pulec, 1974; Taindel și colab., 1967; Taverner, 1973; Wolferman, 1974 și alții).

1) *Corticoterapia* se pare că este cea mai eficientă. A fost introdusă de Maddox în 1961 (citat de Wolferman, 1974) în sindromul Ramsay-Hunt și a fost consacrată în tratamentul paraliziei faciale periferice îndeosebi prin lucrările publicate de Alberti și Biagioni (1972), de Giancarlo și Mattucci (1970, citați de Wolferman, 1974), Pulec (1974) Taindel și colab. (1967), Crabtree (1974), Taverner (1973), Adour și Wingerd (1974). Efectele antiinflamatoare, antiflogistice, antiedematoase și fibrolitice ale preparatelor cortizonice produc realmente, după cum s-au exprimat Adour și Wingerd (1974) o veritabilă ,,decompresie medicală" a nervului facial. Preparatele și dozele variază de la un autor la alt autor, dar apreciem (pe baza experienței personale și a datelor din literatură), că cele mai eficiente sînt preparatele de prednison și de prednisolon în doze mari (40—60 mg pe zi). Comparativ cu rezultatele bune obținute și în alte afecțiuni, noi recomandăm în formele severe terapia intensivă cu doze unice mari matinale, în sistemul ,,alternate-day", adică 15—20 prize matinale de 60—100 mg pe zi, tot a doua zi.

2) *Tratamentul cu ACTH* în perfuzii intravenoase (25—50 u. pe zi) este, de asemenea, eficient în experiența unor autori (Adour și Wingerd, 1974; Taindel și colab., 1967; Wolferman, 1974).

3) *Preparatele de fenilbutazonă* (Butazolidină, Fenilbutazonă, Ketazon, Fehinizon) exercită efecte bune, prin mecanisme similare cu ale corticoterapiei. Noi le administrăm, ca și alți autori (Taindel și colab., 1967), în mod sistematic, asociate de obicei cu corticoterapie.

4) *Vitaminoterapia* considerăm că este obligatorie în orice paralizie facială. Se administrează Vitamina B_1 (100—200 mg pe zi), Vitamina B_6 (250 mg pe zi), Vitamina B_{12} (1000 gamma zilnic la debut, apoi tot la 3 zile), Vitamina C în doze mari și, eventual, vitamina B_2 (Taindel și colab., 1967).

5) *Acidul nicotinic*, prin efectele sale vasodilatatoare și de ameliorare a troficității, atît în nervul facial, cît și în musculatura inervată de facial, este recomandat de mulți autori, încă din primele zile (Kime, 1958, citat de Wolferman 1974; Pulec, 1974; Hilger, 1951, citat de Wolferman, 1974; Drachman, 1969).

6) *Histamina* a fost recomandată călduros de Williams (1959, citat de Wolferman, 1974), de Pulec (1974), de Crabtree (1977) și alții. De pildă, Crabtree (1977) a recomandat administrarea de disulfat de histamină 2,75 mg în 250 ml soluție salină, în perfuzii i.v. cu durată de 1 oră pînă la o oră și jumătate (cu un debit de 30—35 pic. pe minut). Concomitent se poate administra și procaină i.v. (Hilger, 1951, citat de Wolferman, 1974; Drachman, 1969; Wolferman, 1974).

7) *Diverse vasodilatatoare* (papaverină, dihidroergotamină) au fost recomandate de numeroși autori (Drachman, 1969).

8) *Preparate de neostigmină* (Drachman, 1969; Wolferman, 1974).

9) *Blocajul procainic al ganglionului stelat* a fost recomandat în paralizia facială de Korkis (1959, citat de Wolferman, 1974) și practicat în numeroase servicii de specialitate, inclusiv la noi în țară.

20.2.4.3. DECOMPRESIUNEA CHIRURGICALĂ A NERVULUI FACIAL

Dezvoltarea tehnicilor moderne microchirurgicale permit actualmente decompresiunea nervului facial în apeductul Fallope, de preferință pe cale mastoidiană. Astfel, o serie de autori (Alford și colab., 1971; Crabtree, 1977; Pulec, 1974; Britton, 1974; Kettel, 1963; Jongkees, 1972; Drachman, 1969; Taverner, 1973; Mc Govern, 1965, citat de Wolferman, 1974) apreciază că decompresiunea chirurgicală reprezintă cea mai rațională și, de fapt, unica terapie eficientă în paraliziile faciale periferice severe, îndeosebi idiopatice, care ajung la degenerescență sau neurotmesis. Bazele fiziopatologice ale acestei terapii sînt constituite de numeroase cercetări, care au arătat că uneori nervul facial este realmente comprimat și edemațiat în apeductul Fallope, dar că de cele mai multe ori nervul facial nu este comprimat de formațiunea osoasă în care se află prizonier, ci de fibrele tecii sale, care este îngroșată și cu proliferări ale celulelor tecii Schwann (verificate electronmicroscopic) și care oferă nervului o veritabilă „jachetă strîmtă"(Wolferman, 1974; Jongkees, 1972; Anson și colab., 1973, citați de Wolferman, 1974). Cu toate acestea, indicațiile terapiei chirurgicale de decompresiune au stîrnit extrem de multe dileme și numeroase controverse în literatura de specialitate. De pildă, Crabtree (1977), Britton (1974), Pulec (1974) și Wolferman (1974) au recomandat ca intervenția de decompresiune să se facă totdeauna cînd se evidențiază semne de degenerescență și de neurotmesis, chiar imediat după apariția paraliziei. Cawthorne și Wilson (1963) au arătat că această intervenție se indică doar atunci cînd se constată absența răspunsului faradic la sfîrșitul a trei săptămîni de la debut, iar Williams (1959, citat de Wolferman, 1974) a susținut că decompresiunea chirurgicală este indicată doar la bolnavii care nu recuperează spontan după aproximativ 4 săptămîni. Kettel (1963) a apreciat că intervenția de decompresiune trebuie practicată în situațiile în care după 3—4 săptămîni nu există nici o evidență de recuperare, iar pe E.M.G. apar potențiale de fibrilație. Dar Kettel (1963) a apreciat că în cazurile cu neurotmesis este indicată intervenția chiar după 3—4 zile de la debut. Tot Kettel (1963) a atribuit o mare importanță durerii și a arătat că decompresiunea se impune la toate cazurile de paralizii însoțite de dureri severe. Jongkees (1972) a tranșat în mod categoric această problemă, susținînd oportunitatea intervenției la toate cazurile severe după 1—2 săptămîni de la debut. În schimb, Sullivan (1963, citat de Wolferman, 1974) a recomandat să se aştepte 6—8 săptămîni. Controversele din literatură se referă îndeosebi la lipsa de valoare a testelor electrice şi E.M.G., care pot fi foarte înşelătoare şi neconcludente, după cum a remarcat, printre alţii, Buchthal (1965, citat de Wolferman, 1974).

Pe o cazuistică de 100 de bolnavi operaţi, Pulec (1974) a prezentat rezultate deosebit de încurajatoare (în general cu vindecare a funcţiilor faciale după trei săptămîni), prin decompresiunea chirurgicală practicată prin metode speciale, pe cale mastoidiană, fără nici o lezare a urechii interne şi prin abordarea nervului facial la nivelele stabilite preoperator prin metodele topognostice relatate de noi anterior. Pulec (1974) a găsit, la majoritatea cazurilor operate, procese de edem, îngroşări ale tecilor nervului, mici nevroame şi chiar procese necrotice în nerv, ceea ce a determinat la unele cazuri pe lîngă decompresiune şi rezecţii, anastomoze cap la cap ale nervului. Referitor la detaliile de tehnică, trimitem cititorul la lucrarea lui Pulec (1974). Clinica Neurologică din Tîrgu Mureş a avut, în decursul ultimilor 10 ani, bune rezultate (în colaborare cu Clinica O.R.L.) în tratamentul prin decompresiune a numeroase cazuri de paralizii faciale periferice idiopatice (şi aşa-zise „a frigore") fără ameliorări sau cu ameliorări minime în decurs de 4—6—8 săptămîni. Este interesant că noi am văzut rezultate mulţumitoare şi prin intervenţii de decompresiune practicate pînă la 3 luni de la debutul paraliziei, inclusiv rezultate ale corticoterapiei doar după decompresiune.

O altă metodă chirurgicală a fost propusă de Blatt şi Freeman (1969) şi constă în *neurectomia nervului coarda timpanului*. După aceşti autori, noul procedeu chirurgical, prin abordare transtimpanică, ar produce o „decompresiune" a nervului facial prin degenerescenţa retrogradă a contingentului de fibre proximale ale nervului coarda timpanului. Totuşi, această metodă nu inspiră suficientă încredere, prin rezultatele neconcludente (Mc Govern, 1970, citat de Wolferman, 1974).

20.2.4.4. METODE CHIRURGICALE PALIATIVE

S-au propus şi o serie de *metode chirurgicale paliative* ca : diverse grefe nervoase, anastomoze de nerv facial în canalul Fallope şi transpoziţii musculare (Conley, 1974).

20.2.4.5. METODELE FIZIOTERAPEUTICE

Deţin un rol important în arsenalul terapeutic al paraliziilor faciale, îndeosebi în cele aşa-zise idiopatice. Se pot recomanda următoarele metode :

1) *Comprese umede fierbinţi* pe hemifaţa bolnavă, cu aplicaţii de 2 ori pe zi, 1—2 ore (Taindel şi colab., 1967).

2) *Ultrascurte reci*, cu durată de 5—10 minute, 10 şedinţe, urmate de *ionizări cu iodură de potasiu* (metoda clasică a lui Bourguignon) 12 şedinţe. Se pot folosi şi *ionizări cu clorură de calciu*.

3) *Curenţii diadinamici* se aplică cu bune rezultate în ultimii ani.

4) *Electroterapia în paraliziile faciale periferice* se aplică de foarte mulţi ani. Este incontestabil că Williams (1959, citat de Wolferman, 1974) a ridicat pe bună dreptate pericolul exagerării aplicării electroterapiei,

care în mîna unor nespecialiști sau necunoscători ai bazelor fiziopatologice ale terapiei paraliziilor faciale, a dus la veritabile catastrofe, prin apariția consecutivă a contracturilor și a spasmelor faciale. Favorizarea procesului de contractură facială postparalitică se datorește de fapt utilizării neadecvate a unor forme de curent electric (Duma și colab., 1974 ; Adour și colab., 1972, citați de Wolferman, 1974).

Duma și colab. (1974), referindu-se la formulările electrodiagnostice ale lui Lapique, au precizat următoarele : 1) Nervii și mușchii care reacționează lent, necesită o pantă lină de creștere a curentului de excitație. Ca atare, rezultă că este indicat să se utilizeze curenții exponențiali sau triunghiulari. 2) Nervii și mușchii care reacționează lent și au o cronaxie mare, prezintă un timp refractar lung și, ca atare, un nou impuls de excitație nu trebuie să succeadă așa de rapid. Deci, frecvența trebuie să fie mai mică. Din aceste principii, Duma și colab. (1974) au arătat că se poate concluziona că forma curentului rezultă din timpul de creștere și de descreștere, precum și din durata fazei, iar frecvența rezultă din timpul de latență, care este dependent de cronaxie. S-a arătat, deci, că rezultatele tratamentului în toate paraliziile cu atrofie neurogenă gravă, inclusiv în paraliziile faciale cu leziune nervoasă severă, sînt mult mai bune prin aplicarea excitoterapiei selective, decît prin electroterapia clasică. Și de fapt, prin introducerea noilor forme de curenți electrici de impuls de joasă frecvență, modalitățile terapeutice moderne s-au schimbat radical față de clasica electroterapie, care utilizează curenții galvanic și/sau faradic.

De fapt, trebuie să precizăm că în lipsa unor instalații moderne de electroterapie se pot folosi curenții galvanici, îndeosebi în aplicații punctate, prin stimulator, dar numai pînă la 10 mA, care trebuie să constituie limita de excitabilitate (Adour și colab., 1972, citați de Wolferman, 1974). Nu se mai folosește curentul faradic, care pe de o parte epuizează mușchiul, pe de altă parte creează pericolul de instalare consecutivă, în timp, a contracturilor faciale postparalitice.

Duma și colab. (1974) au prezentat un studiu referitor la utilizarea curenților exponențiali în paraliziile faciale periferice, care nu au răspuns la terapia obișnuită, respectiv recidivate, sau care au avut o vechime de peste 1—2 luni. Terapia cu curenți exponențiali s-a făcut cu aparatul TUR-RS 7, sub control E.M.G., alegîndu-se duratele de impuls cele mai scurte, care produc contracția cea mai mare. În privința pauzei între impulsuri, autorii au utilizat valoarea de 4—5 ori durata impulsului (pauza dintre impulsuri fiind totdeauna mai mare decît perioada refractară). Durata ședințelor a fost mică la început, dar ședințele au fost repetate de mai multe ori în decursul aceleiași zile, iar ulterior durata a fost prelungită la 8—10 minute. Intensitatea curentului a fost orientată după principiul folosirii valorii minime, susceptibilă să producă o contracție bună și fără senzație neplăcută, astfel încît aceste valori au fost între 1—8 mA. De fapt, parametrii optimi s-au dirijat prin determinări combinate (E.M.G., electrice clasice și conform curbelor intensitate-durată). Duma și colab. (1974) au arătat că evidențierea, în cursul terapiei, a potențialelor de reinervare, care preced de obicei ameliorarea clinică, dă un prognostic favorabil și permite continuarea acestei electroterapii cu curenți de joasă frecvență.

20.2.4.6. TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR ȘI AL SECHELELOR PARALIZIEI FACIALE

1) *Ulcerația corneană* — cea mai serioasă complicație a paraliziei faciale, rezultantă a imposibilității de a închide ochiul respectiv — se va preveni prin aplicarea unei sticle de ceasornic, prin blefarorafie și prin aplicarea de ,,lacrimi artificiale".

2) *Hemispasmul facial postparalitic și sincineziile palpebro-bucale* (prin hiperexcitabilitate reziduală și prin disdirecționarea fibrelor nervoase regenerate), sînt, practic, imposibil de tratat. Se poate încerca o terapie cu *decontracturante și moderatoare ale excitabilității neuromusculare* (preparate de calciu, Diazepam, Clorzoxazon, Lioresal), prin *blocaje novocainice* ale trunchiului facialului și, eventual, prin *alcoolizarea* nervului facial la nivelul locului de ieșire din gaura stilomastoidiană.

3) *Sindromul ,,lacrimilor de crocodil"*, de asemenea o ,,vindecare" nefiziologică prin disdirecționare a fibrelor regenerate (care în loc să coboare în trunchiul nervului, merg spre ganglionul sfenopalatin prin marele nerv pietros superficial), se poate ameliora cu dificultate prin intervenții chirurgicale de excludere a acestor fibre disdirecționate.

20.3. TRATAMENTUL POLINEVRITELOR ȘI AL POLINEUROPATIILOR

Polinevritele și polineuropatiile, prin frecvența lor și prin multiplicitatea cauzelor lor, se extind din domeniul neurologiei, pentru a atinge toate domeniile patologiei generale.

Spațiul nu ne permite o abordare a bazelor fiziopatologice ale terapiei acestor entități morbide, din ce în ce mai mult cunoscute. Pentru edificarea în aceste importante probleme trimitem cititorul la lucrări din ultimii ani (Mareș și Nisipeanu, 1976; Mareș și Stamatoiu, 1968; Pendefunda, 1976).

20.3.1. PRINCIPII GENERALE TERAPEUTICE

20.3.1.1. TRATAMENTUL PROFILACTIC

Vizează în special prevenirea polineuropatiilor toxice profesionale și medicamentoase. Astfel, se preconizează ca în anumite industrii în care se lucrează cu nitro- și fenobenzol, cu trinitrobenzen, cu benzen, cu plumb, cu mercur, cu sulfură de carbon, cu oxid de carbon, cu substanțe organofosforate de tipul tricrezilfosfatului (în industria mobilei), precum și în industria de cauciuc și de gume adezive, să se facă înlocuirea, pe cît posibil, în procesul tehnologic, a acestor toxice neurotrope, respectiv să se limiteze riscurile de contact al muncitorilor cu toxicele respective și, de asemenea, să se favorizeze creșterea rezistenței celor expuși intoxicației (London și colab., 1967, Mareș și Stamatoiu, 1968). De asemenea, la toți acești muncitori, precum și la cei care lucrează în secții cu alte noxe profesionale (umiditate, curenți de aer, trepidații, vibrații) se impun controale medicale periodice. Măsurile de igienă industrială sînt deosebit de importante. Creșterea rezistenței celor expuși unor eventuale intoxicații se face printr-o alimentație bogată în vitamine și proteine, precum și prin evitarea alcoolului.

Pentru prevenirea riscurilor de producere a polineuropatiilor medicamentoase (cu sulfamide, cu hidrazidă, cu barbiturice, cu nitrofurantoină etc.) se impune supravegherea cu atenţie a celor trataţi, în vederea remanierii terapiei la apariţia primelor semne de polineuropatie, precum şi administrarea preventivă de vitamine (îndeosebi B_1 şi B_6). De asemenea, se administrează vitamine din grupul B în alcoolismul cronic, la gravide, la bolnavii cu enterocolite şi la indivizii cu riscuri carenţiale prin tulburări digestive cu malabsorbţie. Profilaxia polineuropatiilor infecţioase constă în terapia corectă a bolii de bază, îndeosebi în bolile infecţioase care comportă riscuri de a produce polinevrite (difterie, botulism, parotidită epidemică, mononucleoză infecţioasă, infecţii puerperale, febră tifoidă, tbc). Se face profilaxia polineuropatiilor serogenetice (secundare seroterapiei şi vaccinărilor : antitetanică, antitifică, antidifterică, antiscarlatinoasă, antirabică), prin administrare de antihistaminice şi doze mari de vitamine din grupul B la indivizii la care apar primele simptome care ar putea sugera instalarea unei polineuropatii. Profilaxia polineuropatiei diabetice trebuie să constituie o regulă în dispensarizarea bolnavilor diabetici. Prevenirea crizelor de porfirie şi a neuropatiilor porfirice se face prin evitarea, la aceşti bolnavi, a administrării de substanţe ,,porfirogene'' (barbiturice,sulfamide, piramidon).

20.3.1.2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL POLINEVRITELOR ŞI POLINEUROPATIILOR

1) *Vitaminoterapia* este obligatorie în orice polineuropatie : a) *Vitamina* B_1 (25 mg pînă la 1 000 mg zilnic) fie parenteral (de preferinţă), fie în comprimate ; b) *Vitamina PP* (îndeosebi în polineuropatiile carenţiale, în speţă pelagroase, precum şi în cele porfirice, toxice, saturnine şi diabetice), în doze de 0,20—0,60 mg (per oral şi injectabilă). În polineuropatiile porfirinice se recomandă doze şi mai mari de nicotinamidă (pînă la 3 g pe zi). Unii recomandă vitamina PP şi în alte polineuropatii, scontînd nu numai pe rezultatele favorabile obţinute prin efectele vasodilatatoare ale acesteia, dar şi pe faptul că s-a dovedit insuficienţa de vitamină PP atît în neuropatiile pelagroase clasice (exogene) cît şi în aşa-zisa ,,pelagră endogenă'', respectiv în o serie de neuropatii determinate prin afecţiuni care generează o serie de efecte antivitaminice şi toxice endogene, devierea ,,evoluţiei'' metabolice a triptofanului, sau consumuri exagerate de amidă a acidului nicotinic (Dimitriu şi colab., 1974) ; c) *Vitamina B_6 (piridoxina)* constituie indicaţia majoră de tratament în polineuropatia consecutivă terapiei cu H.I.N. (hidrazida acidului izonicotinic), în doze zilnice de 50—150 mg intramuscular sau intravenos ; d) *Vitamina B_{12}* are acţiune favorabilă în polineuropatiile carenţiale (prin malabsorbţie), din sindroamele neuroanemice, în cele alcoolice şi diabetice, în doze de 50—100 γ pe zi (după unii, chiar mai mult : 1 000 γ tot la 2—3 zile) ; e) *Vitamina B_2 (riboflavina)* se indică doar în polineuropatiile din pelagră şi diabet, în doze de 5—10 mg zilnic, intramuscular ; f) *Vitaminele C şi P (Rutin)* se pot administra în polineuropatiile din intoxicaţia cu oxid de carbon (pentru combaterea manifestărilor hemoragice), precum şi în majoritatea polineuropatiilor toxice (îndeosebi arsenicale, saturnine şi mercuriale).

2) *Stricnina*, cu acţiune de creştere a tonusului musculaturii striate şi de ameliorare a deficitelor motorii, se recomandă în majoritatea poline-

vritelor și a polineuropatiilor, dar mai ales în cele motorii, mixte și cu predominanță motorie (infecțioase, toxice — îndeosebi saturnină, mercurială, arsenicală, sulfocarbonată, clorică, nitrofuranică, alcoolică, sulfamidică, prin emetină, hidrazidică, barbiturică — și carențiale). Se administrează în doze zilnice, începînd cu 1—2 mg subcutanat, crescîndu-se zilnic cu 1—2 mg, pînă la 8—12 mg pe zi (chiar pînă la 18 mg în unele situații), în cure de 15—30 zile, cu pauze de 15—20 de zile între cure. Se va avea grijă la apariția fenomenelor de supradozaj (trismus, crampe musculare, semnul Chvostek), situație în care se vor reduce dozele. Oricum, terapia cu doze mari se eșalonează în mai multe prize zilnice.

3) *Glicocolul (acidul aminoacetic)* exercită unele acțiuni favorabile în refacerea atrofiilor musculare din polineuropatii, prin intervenția în sinteza proteinelor. Se poate administra intravenos (2 fiole, adică 2 g) și per oral (în pulbere, sau în soluție buvabilă, 2—5 g pe zi).

4) *Fosfobionul (natrium adenozintrifosforicum)*, deși recomandat pînă nu de mult în unele boli musculare și în polineuropatii, se pare că nu are eficacitate decît prin acțiunea sa vasodilatatoare în polineuropatiile ischemice, sau în care intervine și un factor patogenetic hipoxic. Se administrează 1—2 fiole de 10 mg pe zi, i.m. sau i.v.

5) *Preparatele fosforice* cu eficacitate mai bună în deficitele musculare și în amiotrofiile de diverse origini, inclusiv din polineuropatii, sînt : a) *Uteplex*, sare sodică de acid uridin-5-trifosforic (UTP), se administrează 1—2 ampule buvabile pe zi ; b) *Preparatele de acid adenozinmonofosforic (AMP)*, ca de pildă Adenyl-ul, se administrează în unele polineuropatii (în special în porfirii) în comprimate de 20 și de 50 mg și în ampule buvabile sau injectabile de 20 mg ; c) *Actiphos*-ul este un tonic neuromuscular, care conține fosfați de litiu, de calciu, de magneziu, de mangan, de sodiu și de fier. Se administrează 1—2 ampule buvabile pe zi ; d) *Preparatele de fosfocreatină*. Amintim preparatul *Creatergyl*, care conține fosfocreatină și glicină și care se administrează în ampule buvabile, i.m. sau i.v.

6) *Medicația analgezică*. Combaterea durerii în polinevrite și polineuropatii nu ridică probleme deosebite. Se utilizează analgezicele nenarcotice (vezi cap. 2), de preferință salicilații, derivații de pirazolon și de paraaminofenol. În algiile mai rebele din unele polinevrite senzitive se pot utiliza, în asociație, și neuroleptice (Clordelazin, Levomepromazină).

7) *Medicația chelatoare* se utilizează în polineuropatiile toxice prin metale grele. De pildă, în polineuropatia saturnină se preferă administrarea de EDTA (în general 2 g pe zi, în perfuzii cu ser glucozat izotonic, cîte 1 fiolă de 1 g la 12 ore, în cure de 5 zile, cu pauză 5 zile și repetare, în funcție de parametrii de laborator), la care se asociază vitamina PP. În polineuropatiile arsenicale și mercuriale se preferă preparatele de DMP, în doze de 3 mg/kg corp tot la 12 ore, timp de 10—14 zile, după care se continuă o terapie polivitaminică, asociată cu injecții i.v. de hiposulfit de sodiu, timp de 14 zile. În ultimul timp substanțele chelatoare de tipul EDTA se administrează și în polineuropatiile porfirice, asociate cu corticoterapie, preparate de AMP și doze mari de nicotinamidă (pînă la 3 g pe zi, în doze fracționate).

8) *Corticoterapia și ACTH*-ul se utilizează cu rezultate excelente în polineuropatiile infecțioase, în polineuropatiile așa-zise „idiopatice“, în polineuropatiile dismetabolice (disglobulinică și din porfirie), în polineuropatiile serogenetice și mai ales în polineuropatiile din bolile de colagen

(periarterită nodoasă, lupus eritematos, poliartrita reumatoidă, sclerodermie) (Swick și Mc Quillen, 1976).

9) *Preparatele de acid folic* se administrează în polineuropatiile carențiale (Birkett-Smith, 1965; Castaigne, 1969, citați de Pendefunda, 1976).

10) *Medicația sedativă* se asociază, ca terapie adjuvantă, în unele polineuropatii însoțite și de tulburări psihice (polineuropatiile talică, alcoolică ș.a.).

11) În unele polineuropatii este necesară administrarea de *prostigmină* pentru combaterea unor grave deficite neuromusculare și a tulburărilor respiratorii și de deglutiție, ca de pildă în neuropatiile botulinice, în care se administrează de 2—3 ori pe zi cîte o fiolă de 0,5 mg prostigmină (Miostin) sau de mai multe ori pe zi cîte 1 comprimat de 0,015 g Miostin. În cazurile grave de leziuni ale nervilor bulbari din botulism este necesară asocierea de lobelină, pentazol, pilocarpină (eventual și acetilcolină i.m.), pe lîngă o competentă reanimare respiratorie (intubație, traheostomie, respirație artificială).

20.3.1.3. FIZIOTERAPIA ÎN POLINEVRITE ȘI POLINEUROPATII

Electroterapia exercită acțiuni excitomotorii asupra sistemului neuromuscular, acțiuni analgezice, precum și acțiuni trofice asupra țesuturilor (îndeosebi asupra celui muscular), ultimele prin mecanisme multiple (vasomotorii și de stimulare metabolică și enzimatică).

1) *Galvanizările* se pot aplica prin electrostimulatori pe grupele musculare afectate și pe punctele motorii ale nervilor periferici, fie sub formă de galvanizări longitudinale ascendente (cu efect stimulator), de galvanizări longitudinale descendente (cu efect sedativ), sau de galvanizări transversale. Se pot utiliza și băi galvanice generale, precum și băi galvanice locale (bicelulare sau patrucelulare). Acțiunea băilor galvanice se bazează pe efectul termomecanic al apei calde și pe cel electric al curentului galvanic. Adăugarea de diverse ingrediente sau plante medicinale poate asocia efectele acestora la galvanoterapie.

2) În etapa actuală se utilizează în electroterapie îndeosebi *gama impulsurilor triunghiulare și în special curenții ,,în dinți de ferăstrău'' și curenții progresivi Lapique*. De pildă, curenții exponențiali permit excitări selective ale mușchilor bolnavi, întrucît mușchii lezați se contractă chiar la intensități mici. S-a constatat că datorită faptului că nervii senzitivi din tegumente se acomodează foarte bine la curenții exponențiali, aceste aplicații sînt bine tolerate de către bolnavi. Curenții ,,în dinți de ferăstrău'' și curenții progresivi Lapique au, de asemenea, o bună acțiune selectivă asupra mușchilor bolnavi, cu atît mai mult, *cu cît curenții progresivi, utilizîndu-se și excitări ritmice*, realizează o veritabilă gimnastică selectivă, neobositoare, asupra mușchilor paralizați (Mareș și Stamatoiu, 1968). Efecte bune se obțin și prin utilizarea impulsurilor trapezoidale, rezultate din combinarea celor triunghiulare cu cele rectangulare. O formă particulară de stimulare prin impulsuri este constituită de *curentul sinusoidal redresat*, de 50 și de 100 de impulsuri pe secundă, sub forma *curentului ,,tiratron''* sau a *curentului diadinamic* (Mareș și Stamatoiu, 1968). Cel mai utilizat este curentul diadinamic, care sub aspectul formei, se aseamănă cu curenții sinusoidali prin panta ascendentă și cu curenții exponențiali prin panta descendentă. Curenții diadina-

mici realizează remarcabile efecte analgezice, dinamogene asupra musculaturii striate, precum și efecte resorbtive asupra edemelor și a exsudatelor, efecte care se pot obține în mod selectiv, prin ,,modularea'' impulsurilor. Curenții diadinamici cu frecvențe de 50 de impulsuri acționează favorabil asupra musculaturii striate, declanșînd contracții musculare.

3) *Curentul faradic* se poate aplica sub formă de stimulări — repetitive pe punctele motorii, sub formă de ,,pensulări'' pe zonele reflexogene sau sub formă de băi generale sau parțiale, cu efecte excitatorii. Trebuie însă să se țină seama de faptul că acest curent faradic nu mai are nici un efect, indiferent de intensitate, asupra mușchilor cu degenerare parțială sau totală, a căror cronaxie este mărită de peste 10 ori. Ca atare, în cazul polineuropatiilor cu reacții de degenerescență totală sau parțială, este contraindicată aplicarea curentului faradic, care — în plus — este ineficace la intensități moderate. Efectul excitomotor al curenților faradici se utilizează îndeosebi în atrofiile prin inactivitate, în care realizează o veritabilă gimnastică musculară (Mareș și Stamatoiu, 1968). Ca atare, în polinevrite și în polineuropatii, aplicațiile curentului faradic sînt reduse și se rezumă la stadiile în care recuperarea motorie este bună. Efectul analgezic al curentului faradic este realizat ,,prin pensulări'' cu polul negativ, cu curenți cu frecvență mare, de peste 60 de impulsuri pe secundă, dar cu intensitate mică. Faradizarea scurtă produce vasoconstricție, iar faradizarea prelungită creează vasodilatație și efecte trofice.

4) *Curenții sinusoidali* de frecvență medie (300 — 10000 Hz) și de scurtă perioadă (0,1—0,2 ms) exercită efecte analgezice, iar cei cu perioadă lungă (1—5 secunde) exercită acțiuni excitomotorii.

5) *Curenții de înalte frecvențe* se folosesc în terapia bolilor neuronului motor periferic pentru efectele lor calorice, sub formă de *diatermie*, de *ultrascurte* și de *radarterapie*.

6) Aplicațiile electrice se pot utiliza și pentru efectele lor indirecte sub formă de *fototerapie* și de *sonoterapie*. Astfel, *fototerapia*, *actinoterapia* sau *terapia cu ,,lumină''* utilizează energia luminoasă radiantă artificială, sub formă de *radiații infraroșii* și de *radiații ultraviolete*, îndeosebi pentru ameliorarea durerilor în polineuropatii, deci cu scopuri analgezice. Tot în cadrul actinoterapiei, se aplică pe scară largă, în polineuropatii, *băile de lumină generale sau locale* și *radiatoarele de infraroșii*. Băile de lumină generale utilizează radiațiile infraroșii emise de becuri în spații închise și ,,mediate'' la bolnav prin aerul încălzit în aceste instalații pînă la 60—80°, fără pericolul de a se produce arsuri. Aplicațiile de infraroșii în spațiu deschis, mai puțin folosite în polinevrite și în polineuropatii, se pot efectua cu lămpi radiatoare (Solux).

7) În unele polinevrite se pot aplica *ultrasunetele*, mizîndu-se pe efectele lor analgezice, antispastice, fibrolitice, mecanice (micromasaj) și antiinflamatorii.

Hidroterapia se aplică în polinevrite și în polineuropatii prin efectele miorelaxante, analgezice și de reglare vasomotorie a musculaturii interesate. Se pot practica următoarele *proceduri hidroterapice*: a) *băile calde* la temperaturi de 36 — 40° în fazele acute, cu posibilități de adăugare și de infuzii de plante medicinale (mușețel, mentă etc.); b) *împachetările umede în cearșafuri* (40 — 60 de minute); c) *împachetări parțiale în parafină*, aplicate la membrele superioare sau inferioare; d) *împachetările* *uscate complete sau parțiale*; e) *afuziuni hidrice alternante* (cu apă rece și cu apă caldă); f) *dușurile simple termice* alternante cald-rece; g) *dușurile scoțiene* (proiectări de apă în jet, sub presiune de 1 — 2 atmosfere, cu alternanțe rapide cald-rece); h) *dușurile subacvatice*, cu jeturi de apă sub presiune; i) *băile generale cu ingrediente chimice* (iodură de potasiu, sare de Bazna); j) *băile kinetoterapice*, în apă de 37 — 38°, în care se practică mișcările active și pasive; k) *băile sulfuroase* (numai în fazele de cronicizare); l) *băile generale cu aburi* la temperaturi progresive (38 — 55°), în ședințe progresive, de 10 — 30 de minute; m) *băile radioactive* (doar în servicii de specialitate, cu soluții de radon).

Mecanoterapia, deosebit de utilă în polineuropatii, implică *kinetoterapia pasivă și activă*, *masajul*, *reeducarea ortostațiunii și a mersului*, precum și *gimnastica medicală*, cu rol în profilaxia infirmităților motorii determinate de imobilizarea îndelungată a bolnavilor (prin deficitele motorii).

Balneoterapia prezintă importante implicații de recuperare patogenetică și simptomatică cu aplicabilitate în fazele de convalescență. Pentru terapia recuperativă a polinevritelor și a unor polineuropatii se recomandă: a) *stațiunile cu ape acroterme* (Geoagiu, Moneasa, 1 Mai, Victoria); b) *stațiunile cu ape sulfuroase* (Herculane, Govora, Călimănești, Olănești, Slănic Moldova, Pucioasa, Săcele), recomandabile în polinevritele motorii în convalescență, îndeosebi în cele cu tendință de cronicizare, cu prezență de pseudoartroze, retracții tendinoase și tulburări trofice; c) *stațiunile cu ape clorurosodice simple*, slab mineralizate, care au și nămoluri sapropelice (Amara, Ocna Sibiului, Lacul Sărat, Sovata); c) *stațiunile de litoral*, cu climat excitant (Eforie Nord, Eforie Sud, Techirghiol) se recomandă pentru sechelele vechi, areactive.

21. TRATAMENTUL MIASTENIEI GRAVIS ȘI AL SINDROAMELOR MIASTENICE

21.1. ASPECTE ETIOPATOGENICE

Tratamentul miasteniei a făcut, în ultimii ani, progrese remarcabile, ca o consecință firească a rezultatelor obținute în delimitarea cadrului nosologic, în stabilirea substratului fiziopatologic și în descifrarea unor importante mecanisme etiopatogenice.

Miastenia (miastenia gravis și sindroamele miastenice) este considerată ca o afecțiune produsă prin mecanisme etiopatogenice multiple, cu un substrat fiziopatologic unic și anume defectul de transmitere la nivelul joncțiunii neuromusculare (Simpson, 1973). În timp ce blocul miastenic din miastenia gravis este asemănător celui produs de acțiunea d-tubocurarinei (inhibiția acțiunii depolarizante a acetilcolinei, prin blocarea receptorilor colinergici din membrana postjoncțională neuromusculară), sindromul miastenic este similar blocului neuromuscular indus de creșterea concentrației ionilor de Mg^{++} sau de scăderea concentrației ionilor de Ca^{++}, așa cum se observă în intoxicația botulinică (Lambert și Elmqvist, 1971; Grob și Namba, 1976).

Miastenia gravis (boala Erb-Goldfram) este o afecţiune imunologică cu răsunet la nivelul joncţiunii neuromusculare (Simpson, 1973). În conformitate cu teoria autoimună a miasteniei gravis, în organism ia naştere o substanţă asemănătoare curarei („miastenina"), care induce defectul de transmitere neuromusculară. Acest factor blocant este o gammaglobulină care se interferează cu receptorii acetilcolinergici de la nivelul joncţiunii neuromusculare (Patrick şi Lindstrom, 1973; Bender şi colab., 1975; Lindstrom şi colab., 1976). Această gammaglobulină pare să fie produsă de limfocitele de tip B sub influenţa unor limfocite de tip T anormale şi/sau a unei substanţe („timosina"), eliberată de timus (Goldstein şi Manganaro, 1971. Wara şi colab., 1975; Lisak şi colab., 1976). În plus, la miastenici s-au evidenţiat anticorpi antimusculari, antitimici şi antinucleari (Strauss şi colab., 1966; McFarlin şi colab., 1968). În ultima vreme, s-a pus în evidenţă în miastenia gravis, chiar şi unele deficienţe imunologice (Simpson şi colab., 1976; Dawkins şi colab., 1976). Substratul imun al miasteniei gravis a fost dovedit şi prin determinarea sistemelor HL-A (Human Leucocyte Antigens). Astfel, s-a demonstrat că antigenii histocompatibili de tip HL-A_8 sînt mai frecvent întîlniţi la bolnavii cu miastenie gravis decît la grupele de control (Fritze şi colab., 1976; Pirskanen, 1976). După opinia lui Oosterhuis şi colab. (1976), pacienţii cu miastenie gravis se pot divide în două grupe: un prim grup cu debut precoce (sub 40 ani), frecvenţă mai mare a femeilor, proporţie crescută a antigenilor de tip HL-A_8 şi incidenţă scăzută a anticorpilor antimusculari, şi un al doilea grup cu debut tardiv (peste 40 ani), frecvenţă mai mare a bărbaţilor, proporţie crescută a antigenilor de tip HL-A_2, incidenţă mare a timoamelor şi a anticorpilor antimusculari. Pentru Rule şi Kornfeld (1971) şi Oosterhuis (1973), miastenia gravis nu este o boală imunologică în sensul cel mai restrîns al noţiunii, dar indiscutabil mecanismul imun joacă un rol major în cursul bolii.

Dacă pentru mulţi autori miastenia reprezintă o alterare numai a joncţiunii neuromusculare, în particular a receptorilor colinergici de la acest nivel (Drachman şi colab., 1976), pentru Engel şi Warmolts (1971), această afecţiune este mai degrabă o alterare globală a neuronului motor periferic. De asemenea, Desmedt (1973) consideră miastenia gravis ca o boală metabolică, iar McComas şi colab. (1971) ca o consecinţă a unor leziuni subclinice (biochimice) a motoneuronului periferic. Acest punct de vedere apropie foarte mult (suprapune?), din punct de vedere fiziopatologic şi patogenetic miastenia gravis (boală cu o cauză încă neelucidată), de sindromul miastenic (asociat altor boli). Putem astfel înţelege mai bine asocierea sindromului miastenic cu diferite afecţiuni generale, cu boli ale motoneuronului periferic sau cu boli musculare. În plus, sindroamele miastenice au fost descrise ca efecte secundare administrării unor preparate care, de altfel, pot agrava şi miastenia gravis. Diferenţele dintre aspectele electrofiziologice şi farmacodinamice constante ale miasteniei gravis şi aspectele variabile ale sindroamelor miastenice pot fi explicate prin prezenţa unor verigi etiopatogenice şi fiziopatologice specifice fiecărei afecţiuni de bază.

Tendinţa actuală este, graţie şi unor teste electrofiziologice şi farmacologice deosebit de sensibile, de a desprinde cazurile cu sindroame miastenice, care au fost considerate ca fiind miastenii gravis. Depistarea afecţiunilor primare sau a cauzelor care induc sindroame miastenice reprezintă o etapă importantă în tratamentul corect al miasteniei. Cu toate că tratamentul miasteniei gravis și al sindroamelor miastenice este unic pînă la un anumit punct, el va trebui diferențiat apoi în raport cu afecțiunea de bază. S-au descris următoarele afecțiuni care se pot însoți de sindroame miastenice: cancerul bronșic (Eaton și Lambert, 1957), scleroza laterală amiotrofică (Mulder și colab., 1959), encefalita de trunchi cerebral (Duma și colab., 1960), polimiozita (Johns și colab. 1971, Dawkins și Zilko, 1975; De Reuck și colab., 1976), tireotoxicoza (Kissel și colab., 1970), tratamentul cu unele antibiotice (Wright și McQuillen, 1971), hipotiroidismul (Takamori și colab., 1972), encefalomieloradiculoneuromiozita și encefalomieloradiculonevrita (Popoviciu și colab., 1973), unele boli demielinizante (Hokkanen și colab., 1973), unele boli arteriale (Serra, 1973), unele miopatii (Rowland și colab. 1973), scleroza în plăci (Aita și colab., 1974), tratamentul cu penicilamină (Buckhall și colab., 1975), lupusul eritematos diseminat (Schoenen și Delwaide, 1976), tratamentul cu preparate cardiace antiaritmice (Kornfeld și colab., 1976), unele neuropatii periferice de etiologii necunoscute (Bady și Brochier, 1977). Componența autoimună demonstrată în miastenia gravis este prezentă și în o parte din afecțiunile amintite mai sus (Dubois-Dalcq și colab., 1971; Freedman, 1971). Pe de altă parte Cook și colab. (1971), Caspary și colab. (1971) și Rocklin și colab. (1971) au demonstrat, la cazurile cu poliradiculopatii, existența atît a factorilor demielinizanți, cît și a anticorpilor antimusculari.

21.2. PRINCIPII TERAPEUTICE

Scurta trecere în revistă a celor mai importante aspecte fiziopatologice și etiopatogenice ale miasteniei gravis și ale sindroamelor miastenice ne permite stabilirea următoarelor principii generale de tratament:

1) Miastenia gravis și sindroamele miastenice beneficiază de un tratament fiziopatologic (anticolinesterazic) și de un tratament patogenic (tratament imunosupresiv).

2) Stabilirea diagnosticului precoce și tratamentul specific al afecțiunilor de bază (primare) în cazul sindroamelor miastenice.

3) Aplicarea unui tratament de urgență în cazul crizelor miastenice sau a celor colinergice.

Pentru acordarea unui tratament cît mai diferențiat se impune stabilirea unor grupe, în raport cu aspectul clinic și gravitatea bolii. Astfel, Osserman și Genkins (1971) preconizează următoarea împărțire:

Grupa I: miastenia oculară, în care simptomatologia rămîne cantonată la musculatura oculomotorie timp de cel puțin 2 ani. Șansa ca simptomatologia să se generalizeze după acest interval este mică.

Grupa a II-a: miastenia generalizată de gravitate medie, cu simptomatologie la musculatura oculomotorie, facială, bulbară și a membrelor. Agravarea fenomenelor se produce încet sau intermitent.

Grupa a III-a: miastenia generalizată severă, cu evoluție rapidă, atingerea și a musculaturii respiratorii și instalarea în decurs de 6 luni a incapacității funcționale. În acest grup există o incidență mare a timoamelor.

Grupa a IV-a: miastenie gneralizată severă, cu interesarea și a musculaturii respiratorii, răspuns slab la tratament și apariția crizelor miastenice și a celor colinergice (supradozajul preparatelor anticolinesterazice).

Bolnavii din grupele I și a II-a pot beneficia de tratament spitalicesc sau ambulator. Bolnavii din grupele a III-a și a IV-a au nevoie obligatorie de spitalizare și chiar de terapie intensivă din cauza tulburărilor respiratorii, a crizelor miastenice și a celor colinergice.

Szobor (1976) propune un sistem cantitativ de evaluare a gravității miasteniei și de comparare a eficacității diferitelor procedee terapeutice.

21.2.1. TRATAMENTUL ANTICOLINESTERAZIC

1. *Modalitățile generale ale acțiunii substanțelor anticolinesterazice:*

a) *Efectul nicotinic* se referă la acțiunea asupra joncțiunii neuromusculare și asupra sinapselor preganglionare. Acesta este efectul scontat în tratamentul miasteniei.

b) *Efectul muscarinic* corespunde efectului parasimpaticomimetic prin inhibiția colinesterazei și creșterea consecutivă a acetilcolinei cu răsunet în diferite sisteme și organe. Dintre efectele muscarinice care pot apărea în timpul tratamentului anticolinesterazic amintim: anorexia, hipersalivația, greața, lăcrimarea, mioza, tulburările de acomodare, durerile abdominale, diareea, bradicardia, hipersecreția bronșică, greutate în respirație, edem pulmonar etc. Efectul muscarinic poate fi contracarat cu atropină sau preparate de beladonă, fără a influența efectul nicotinic.

2. *Limitele medicației anticolinesterazice.* Tratamentul anticolinesterazic nu este un tratament specific al tulburării de la nivelul joncțiunii neuromusculare. Se încearcă o corectare, forțat imperfectă, a unei anomalii de funcționare, prin crearea unei alte anomalii. În plus, la bolnavul miastenic, ca și la subiectul normal, inhibiția excesivă de colinesterază de la nivelul joncțiunii neuromusculare poate produce fasciculații și crampe musculare, disfagie, dizertrie, paralizii ale musculaturii respiratorii etc.

3. *Preparatele anticolinesterazice.* Preparatele anticolinesterazice care se folosesc în tratamentul miasteniei sînt compuși mono- sau biquaternari de amoniu: miostin (neostigmin, prostigmin), mestinon (bromură de piridostigmină), mytelase (clorură de ambenoniu) și tensilon (clorură de edrophoniu). Primele trei preparate au valoare terapeutică deoarece efectele, relativ limitate, au totuși o durată suficientă care să permită repetarea lor periodică. Din contră, tensilonul nu are valoare terapeutică din cauza efectului său foarte scurt, însă poate fi folosit ca test pentru diferențierea miasteniei gravis de sindroamele miastenice, pentru determinarea naturii crizelor (miastenică sau colinergică) și mai ales în vederea stabilirii modului de folosire în continuare a celorlalte preparate anticolinesterazice. Aceste preparate inhibă colinesteraza, cauzează acumularea de acetilcolină și ca rezultat al acestui ultim fenomen se produce corectarea parțială a defectului de transmitere neuromusculară (Koelle, 1975).

În unele sindroame miastenice de tipul Eaton-Lambert (1957), preparatele anticolinesterazice au efecte slabe sau chiar nule. Din acest motiv, în sindroamele miastenice care nu reacționează la tensilon, se folosește cu bune rezultate guanedina, un preparat care accentuează eliberarea de acetilcolină la nivelul joncțiunii neuromusculare, fără a inhiba acetilcolinesteraza

(Lambert, 1966). Efectele bune ale guanedinei atrag atenţia asupra faptului că în aceste sindroame miastenice asistăm la un deficit de eliberare al acetilcolinei la nivelul joncţiunii neuromusculare (Brown şi Johns, 1974).

a) *Miostinul* (3-hidroxifenil-trimetilamoniu) este eficace în majoritatea cazurilor cu miastenie gravis sau sindroame miastenice şi poate fi folosit perioade lungi. Pe de altă parte însă, are o durată scurtă de acţiune, cu efecte muscarinice importante, iar aplicarea lui nu poate fi bine controlată la doze mari. Dozele medii nu depăşesc 10 tab./zi (150 mg), ele fiind eşalonate la 2 — 3 ore interval. Perioadele de menstruaţie, infecţiile sau emoţiile pot altera dozele zilnice necesare. Deosebit de util este faptul ca pacientul să ştie să-şi ajusteze dozele faţă de necesităţile imediate. Ajustarea se bazează pe simptomatologia miastenică şi pe fenomenele secundare, a căror apariţie indică supradozajul. Ca în cazul oricărui anticolinesterazic, dozele de miostin vor fi crescute foarte încet. Administrarea parenterală a miostinului se face numai în cazul în care bolnavul nu poate înghiţi. În aceste situaţii se preconizează introducerea unei sonde nasogastrice şi administrarea orală a miostinului, întrucît pe această cale, efectele sînt mai îndelungate.

b) *Mestinonul* (bromură de piridostigmină), este analog miostinului, însă prezintă următoarele avantaje : — durata de acţiune este cu o oră şi jumătate mai lungă decît a miostinului, motiv pentru care se foloseşte mai ales seara, astfel încît dimineaţa, bolnavul să fie încă capabil să-şi ia doza ; — eficacitatea în înlăturarea fenomenelor miastenice ce interesează musculatura inervată de nervii cranieni este mai mare ca a miostinului ; — efectele secundare muscarinice sînt mai mici ca ale miostinului ; — limitele dintre dozele terapeutice şi cele toxice sînt mai mari ca ale miostinului. Un dezavantaj al mestinonului este acela că bolnavii se plîng uneori de faptul că nu ating cu acest preparat, confortul obţinut cu miostin. Mestinonul poate înlocui miostinul tabletă cu tabletă, întrucît o tabletă de mestinon de 60 mg este echivalentă cu o tabletă de miostin de 15 mg. Intervalul dintre doze este, în cazul mestinonului, de 3 — 4 ore.

c) *Mytelase* (Ambenoniu) este un preparat anticolinesterazic care se foloseşte numai în cazurile în care mestinonul nu a dat rezultate satisfăcătoare. Din cauza efectelor sale secundare se va folosi cu mare precauţie. De primele două preparate *anticolinesterazice*, mytelase se deosebeşte prin : — acţiune net mai prelungită decît a miostinului şi cu puţin mai prelungită decît a mestinonului în timpul zilei, însă cu efecte asemănătoare mestinonului în timpul nopţii ; — efecte excelente asupra musculaturii membrelor, însă cu efecte între mestinon şi miostin asupra musculaturii cu inervaţie bulbară ; — efecte secundare mai mari ca ale mestinonului ; — eficacitate bună în crizele miastenice cu respiraţie asistată, întrucît secreţiile bronşice sînt mai puţin abundente ; — tendinţă mare de cumulare, mai ales spre sfîrşitul zilei. Mytelase se prezintă sub forma unor tablete de 10 mg sau de 25 mg. Tratamentul se începe cu atenţie prin administrarea a 5 mg mytelase şi creşterea gradată pînă la valorile terapeutice. De obicei se administrează la intervale de 4 ore. Înlocuirea miostinului sau a mestinonului cu mytelase se face ţinînd seama de faptul că 6 mg mytelase sînt echivalente cu 15 mg miostin sau cu 60 mg mestinon.

În ciuda diferenţelor dintre cele trei preparate menţionate, eficacitatea lor este aproximativ aceeaşi. Bolnavii preferă totuşi mestinonul din cauza efectelor secundare mai mici și din cauza menținerii unei bune stări de confort între doze. În cazul în care mestinonul nu asigură rezultate satisfăcătoare se asociază cu miostin. Dozele variază de la pacient la pacient și chiar la același pacient în raport cu activitatea sa și cu orarul zilnic. Dozele se cresc gradat pînă la maximum de efect cu reacții secundare minime. La pacienții cu disfagie, preparatele se administrează cu 1/2 — 1 oră înainte de masă. Intervalul de administrare a acestor preparate se individualizează în raport de bolnav, de preparat și de reapariția fenomenelor miastenice.

Pentru aplicarea unui tratament cît mai științific și pentru înlăturarea fenomenelor de supradozaj se folosește *testul cu tensilon*. Tensilonul se găsește sub formă injectabilă (o fiolă conține 10 mg endrophoniu). Aceste teste se aplică, la începutul tratamentului, la un interval de o oră de la administrarea orală a preparatelor anticolinesterazice. În acest scop se injectează intravenos o cantitate de tensilon de la 2 mg pînă la 10 mg. Îmbunătățirea stării bolnavului, după administrarea de tensilon, atrage atenția asupra unui subdozaj și implicit necesitatea administrării în plus de anticolinesterazice. Înrăutățirea stării bolnavului indică existența unui supradozaj. După stabilirea celor mai optime doze, testul cu tensilon se va face numai la 2 — 3 zile. De asemenea, testul cu tensilon poate fi făcut la diferite ore în cursul unei zile, pentru a vedea cu exactitate necesitățile de preparate anticolinesterazice. Ambulator, testul cu tensilon poate fi utilizat pentru a verifica periodic răspunsul la anticolinesterazice față de ultima determinare.

d) *Guanedina* se poate administra pe cale orală în doze de 30 — 40 mg pe kg corp și pe zi.

21.2.2. TRATAMENTUL ADJUVANT

Preparatele anticolinesterazice posedă efecte secundare muscarinice foarte marcate. Aceste efecte secundare se pot manifesta, de la individ la individ, la doze terapeutice sau chiar sub limita acestora. Contracararea acestor efecte este de primă necesitate în multe cazuri, cu toate că în felul acesta se maschează apariția celor mai timpurii semne ale supradozajului. *Atropina sulfurică* înlătură în 75% din cazuri fenomenele muscarinice. Se administrează oral, intramuscular sau intravenos doze de 0,4 pînă la 1 mg. Se poate folosi, de asemenea *neopepulsan* (probanthine), în doze obișnuite.

Unele substanțe pot determina potențarea efectelor anticolinesterazice ale preparatelor amintite. Dintre cele mai importante amintim: a) *Efedrina clorhidrică*, se folosește cu bune rezultate în doze de 3×25 mg/zi; b) *Spironolactona* (aldactona), prin efectele sale de diminuare a excreției potasiului are efecte favorabile de corectare a transmiterii neuromusculare. Se administrează în doze de 3 × 25 mg/zi; c) *Potasiu* se administrează de cele mai multe ori sub formă lichidă de trei ori 15 — 30 mEq pe zi; d) *calciul* poate fi administrat sub formă de gluconat în doze de 4 × 1 gram pe zi.

21.2.3. TRATAMENTUL IMUNOSUPRESIV

În conformitate cu concepția actuală asupra bolilor imunologice, tratamentul imunosupresiv în miastenie cuprinde următoarele proceduri: corticoterapia, terapia cu peparate imunosupresive, terapia cu ser antilimfocitar, drenajul canalului toracic, iradierea timusului şi timectomia (Matell şi colab., 1976).

1. *Corticoterapia*. Administrarea de ACTH sau de corticosteroizi s-a dovedit a fi de o considerabilă valoare în tratamentul bolnavilor cu miastenie care nu pot fi menţinuţi în condiţii satisfăcătoare prin medicaţia anticolinesterazică (Von Reis şi colab., 1966; Gros şi Namba, 1966; Brunner şi colab., 1972).

Efectul ACTH-ului asupra bolii pare să fie mediat de secreţia crescută a glucocorticoizilor, de îndată ce mineralocorticoizii nu au efecte asupra fenomenelor de bază din miastenie (Shapiro şi colab., 1971). După schema propusă de Osserman şi Genkins (1971), se administrează 100 unităţi ACTH pe zi timp de zece zile. Brunner şi colab. (1976) preconizează o doză dublă de ACTH zilnică (de două ori 100 unităţi) timp de 10 zile. Deosebit de importantă este constatarea, conform căreia în a 6-a—a 7-a zi de la începutul tratamentului se remarcă o înrăutăţire pasageră a simptomatologiei clinice, mai ales, a celei respiratorii, în 80% din cazuri (Osserman şi Genkins, 1971). Din această cauză dozele de anticolinesterazice se menţin la nivelurile de la începutul tratamentului cu ACTH. Anticolinesterazicele se pot reduce, în raport cu simptomatologia, cu o pătrime sau chiar cu o treime, la 3 — 4 zile de la întreruperea tratamentului cu ACTH. Schimbarea dozelor de anticolinesterazice se va face în cele mai bune condiţii după testul cu Tensilon. Dacă în timp de 7 zile de la prima serie de ACTH, nu s-au obţinut rezultate, se poate relua o a doua serie sau chiar o a treia serie de 10 zile ACTH în aceleaşi doze. ACTH-ul poate fi administrat şi în cure cronice în doze care variază de la 100 unităţi pînă la de trei ori 100 unităţi pe săptămînă (Cape şi Utterback, 1971). Radu şi colab. (1973) a utilizat ACTH în perfuzii de 100 unităţi. /24 ore timp de 10 zile, cu bune rezultate la cazurile cu sindroame miastenice, la care s-a dovedit existenţa unui substrat imunitar.

Dintre corticoizi s-au folosit: prednison, metilprednisolon sau dexamethason în doze intensive timp de 10 zile, urmate de cure cronice (Kjaer, 1971; Brunner şi colab., 1972; Seybold şi Drachman, 1974). Se pare că accentuarea iniţială a fenomenelor miastenice se produce din cauza interacţiunii dintre corticosteroizi şi inhibitorii de colinesterază (Patten şi colab., 1974). Pentru înlăturarea accentuării fenomenelor miastenice şi a celor secundare s-a propus administrarea prednisonului în doze intensive unice (100 mg), din două în două zile (Warmolts şi Engel, 1970). Mareş şi colab. (1974) au publicat rezultate bune obţinute la bolnavii cu miastenie, folosind prednison, în doze masive (100 mg) şi priză unică, administrat din două în două zile („alternate-day“). În clinica neurologică din Tg. Mureş, administrarea prednisonului, după schema propusă de Warmolts şi Engel (1973), se face din anul 1973. După experienţa noastră clinică, se pot obţine rezultate terapeutice bune prin administrarea prednisonului în doze masive şi priză unică (dimineaţa) din două în două zile, timp îndelungat (1 — 2 luni). Prednisonul a fost aplicat de la începutul bolii (cu sau fără timectomie) şi am putut remarca menţinerea unor doze joase de anticolinesterazice (mai ales mestinon), fără apariţia nici unei complicaţii. Toţi autorii sînt unanimi în a aprecia că, corticoterapia poate realiza ameliorări de diferite grade, inclusiv remisiuni complete, mai ales dacă se aplică iniţial doze intensive şi apoi doze de întreţinere (zilnice sau la două zile), timp îndelungat (Brunner și colab., 1976 ; Mann și colab., 1976). Efecte secundare au fost remarcate în 32% din cazuri de către Engel și colab. (1974), în 17% de către Seybold și Drachman (1974) și în 15% de către Brunner și colab. (1976).

Mann și colab. (1976) sistematizează astfel avantajele corticoterapiei : a) apariția unei rapide remisiuni ; b) reducerea dozelor de anticolinesterazice și simplificarea asistenței medicale a bolnavilor ; c) scăderea intensității și reducerea numărului exacerbărilor ; d) reintegrarea rapidă a pacienților într-o activitate zilnică normală ; e) reducerea morbidității prin timectomie.

Modul de acțiune al corticosteroizilor în miastenie este încă nelămurit. Wilson și colab. (1974) cred că aceștia au efecte directe asupra joncțiunii neuromusculare. După părerea lui Goldstein și colab. (1976), corticosteroizii au efecte antiimune (antilimfocite de tip B și/sau antilimfocite de tip T și/sau anticelule timice, care produc timozina). Engel (1976) crede că prednisonul realizează o timectomie medicală. Genkins și colab. (1971) consideră că ACTH-ul și corticoizii realizează de fapt o terapie imunosupresivă.

2. *Preparatele imunosupresive propriu-zise.* Martens și colab. (1969) și Rowland (1971) au folosit cu bune rezultate unul din următoarele preparate : 6-mercaptopurina, cyclophosphamida, azathioprina sau methotrexat. După Osserman și Genkins (1971) rezultatele nu sînt convingătoare, ocazional favorabile, iar complicațiile sînt frecvente.

3. *Serul antilimfocitar.* Pirofsky și colab. (1971) au publicat rezultate satisfăcătoare după administrarea serului antilimfocitar în miastenia gravis. Ulterior s-a utilizat globulina antilimfocitară și antitimocitară, ca forme purificate ale serului antilimfocitar (Leovey și colab., 1975).

4) *Drenajul canalului toracic.* Dintre procedurile chirurgicale imunosupresive s-a utilizat, în miastenia gravis, și drenajul canalului toracic. Această metodă a indus unele remisiuni la cazurile deja tratate cu anticolinesterazice (Bergstrom și colab., 1975 ; Matell și colab., 1976).

5) *Radioterapia timusului și timectomia.* Participarea timusului la instalarea procesului imunologic este un fapt bine cunoscut (Weston, 1973 ; Trainin, 1974 ; Plescia și colab., 1976). Pe de altă parte s-a putut demonstra rolul timusului în patogenia miasteniei gravis, cît și prezența factorilor imunitari umorali și celulari (Yunis și colab., 1971, Namba și colab., 1976). Anatomopatologic s-a pus în evidență la 65 — 70% din cazurile cu miastenie gravis, fie dezvoltarea centrilor germinali din timus, fie timus hiperplazic sau chiar timoame (Alppert și colab., 1976).

a) *Radioterapia* aplicată pe mediastinul anterior a fost recomandată în tratamentul miasteniei gravis, atît în grupul cu timoame, cît și în cel fără timoame. În absența timoamelor s-a recomandat 600 pînă la 2000 R, iar la cazurile cu timoame dozele au crescut la 4 000 — 6 000 R (Osserman, 1958). Radioterapia se aplică ~~cu mare~~ precauție, în doze crescînde mai ales înainte de timectomie.

b) *Timectomia* este metoda chirurgicală de elecție care se aplică în tratamentul miasteniei. În perioada de început în care timectomia a fost introdusă în mod sistematic în tratamentul miasteniei gravis, ea era preconizată numai la cazurile grave care nu răspundeau la tratamentul anticolinesterazic (Eaton și Clagett, 1950; Grob, 1953). Reducerea semnificativă a morbidității și mortalității asociată abordării transcervicale a timusului a permis extinderea indicațiilor pentru timectomie la toți pacienții cu miastenie generalizată (Genkins și colab., 1975; Papatestas și colab., 1976). Timectomia este mai eficace cu cît ea este aplicată în stadii mai timpurii ale bolii, deoarece efectele terapeutice apar cu oarecare întîrziere (Paptestas și colab., 1971). În conformitate cu cele mai recente studii, îmbunătățirea stării bolnavilor a apărut în 70 — 90% din cazuri (Perlo și colab., 1971; Lebrigand și colab., 1972; Cohn și colab., 1974). Cazurile care au timoame reacționează mai puțin favorabil la timectomie decît cazurile fără tumori ale timusului (Papatestas și colab. 1971; Osserman și Genkins, 1971; Mulder și colab., 1972). Într-un studiu computerizat al rezultatelor timectomiei în miastenia gravis, Buckingham și colab. (1976) demonstrează eficacitatea acestei metode, față de metodele medicale.

În conformitate cu datele din literatură, în miastenia gravis se aplică următoarea schemă terapeutică: a) pacienții cu miastenie oculară pură vor primi numai preparate anticolinesterazice; b) cazurilor cu miastenie oculară refractare la anticolinesterazice, li se va asocia și prednison; c) toate celelalte tipuri de miastenie gravis vor primi prednison, la început în doze mari, apoi perioade lungi cu doze mici, din două în două zile; d) după stabilirea unei îmbunătățiri maximale, bolnavii sînt luați în considerare, pentru timectomie; e) după timectomie, pacienții vor lua în continuare corticosteroizi; f) corticoterapia va fi întreruptă numai după aproximativ un an de la timectomie; g) alte preparate sînt luate în considerare cînd nu obținem rezultate satisfăcătoare cu schema amintită (Mann și colab., 1976). Cu privire la momentul timectomiei, Engel (1976) consideră că aceasta trebuie făcută cît mai repede cu putință, la cazurile care nu răspund bine la anticolinesterazice, chiar înainte de tratamentul cu prednison.

În trei cazuri cu miastenii gravis care nu au reacționat favorabil la anticolinesterazice, timectomie și corticosteroizi, Pinching și colab. (1976) au obținut ameliorări prin retransfuzarea zilnică a 2 litri de plasmă purificată de fracțiunile proteice.

21.2.4. MEDICAMENTE CONTRAINDICATE

Numeroase preparate sînt cunoscute ca afectînd transmisia neuromusculară. Acțiunea unora dintre acestea potențează serios deficitul miastenic și vor trebui ocolite, dacă acest lucru este posibil, sau vor fi folosite cu multă atenție.

1) *Chinina și chinidina* inhibă transmisia neuromusculară și mărește oboseala musculară la miastenici (Koelle, 1975).

2) *Procainamida,* folosită în tratamentul aritmiilor cardiace ventriculare, mărește oboseala miastenică (Drachman și Skom, 1965). Celelalte preparate antifibrilante nu au aceleași efecte ca procainamida.

3) *Agenții anestezici volatili,* de tipul eterului, cloroformului, halotanului, tricloretilenului au efecte depresive asupra transmisiei neuromusculare, motiv pentru care pot fi folosite numai în cazuri extreme cu deosebită atenție.

4) *Barbituricele,* de orice tip, cresc acţiunea blocantă neuromusculară a d-tubocurarinei şi pot avea efecte nefavorabile la bolnavii cu miastenie gravis.

5) *Neurolepticele şi tranchilizantele* (clorpromazina, meprobamatul, diazepamul) scad transmisia impulsurilor nervoase în măduvă şi pot cauza deteriorarea funcţiei musculare în miastenie. Efectele psihice ale miasteniei sînt deosebit de importante, motiv pentru care folosirea lor este esenţială. În aceste cazuri vor fi folosite cu mare grijă cele mai minore preparate.

6) *Antibioticele,* cum ar fi streptomicina, neomicina, kanamicina, colimicina, polimixina, tetraciclina şi sulfamidele au efecte de blocare neuromusculară (Hokkanen, 1964).

7) *Agenţii blocanţi ganglionari,* ca guanetidina sau hexametoniu potenţează efectul d-tubocurarinei şi pot avea efecte nefavorabile asupra miasteniei.

8) *Diureticele* accentuează oboseala miastenică prin depleţia de potasiu pe care o realizează.

21.2.5. TRATAMENTUL CRIZELOR MIASTENICE ŞI COLINERGICE

În cursul evoluţiei miasteniei, cele mai dramatice evenimente sînt crizele. Dacă crizele ,,miastenice" (oboseală musculară severă cauzată de doze prea mici de anticolinesterazice pentru a echilibra evoluţia bolii), sau cele ,,colinergice" (blocaj nicotinic ganglionar produs de supradozajul de anticolinesterazice) au patomecanisme diferite, insuficienţa respiratorie acută reprezintă fenomenul clinic comun, de extremă gravitate. Prăbuşirea funcţiei respiratorii este un fenomen complex : hipoventilaţie cu schimb slab de gaze, slăbirea musculaturii intercostale şi a diafragmului, acumularea secreţiilor şi imposibilitatea de a le elimina, atelectazia şi infecţia pulmonară.

Pentru acordarea unei asistenţe medicale de urgenţă în concordanţă cu caracterul fiziopatologic al crizelor, este absolut necesară recunoaşterea uneia din următoarele trei tipuri de crize (Szobor, 1970 ; Osserman şi Genkins, 1971).

1) *Crizele miastenice* apar de obicei la cazurile grave şi pot fi produse de : evoluţia bolii, infecţii intercurente, traume psihice, accentuarea tulburărilor de deglutiţie cu ingestia neadecvată a medicaţiei, graviditatea, exerciţii fizice intempestive, intervenţii chirurgicale, administrarea de medicamente contraindicate etc. Aceste crize apar mai frecvent la cazurile tinere.

2) *Crizele colinergice* se instalează mai ales la cazurile mai în vîrstă unde tratamentul anticolinesterazic s-a făcut empiric (creşterea progresivă a dozelor, fără aplicarea testului cu tensilon). Se produce o acumulare în organism a anticolinesterazicelor, cu deosebire în urma administrării preparatului mytelase. În afara prăbuşirii funcţiilor respiratorii se mai constată : sialoree, acumularea secreţiilor bronşice, mioză, crampe abdominale, bradicardie, diaree, fasciculaţii etc.

3) *Crizele instabile* (,,fragile") apar mai ales la cazurile cu interesare bulbară, în particular asociate cu timoame şi se caracterizează printr-o imprevizibilă inversiune a reactivităţii faţă de anticolinesterazice. La aceste

cazuri se produce o alternanță rapidă și neregulată a crizelor ,,miastenice" și ,,colinergice", culminînd cu insuficiență respiratorie. În aceste crize răspunsul la tensilon este inconstant și foarte dificil de evaluat.

Toate cele trei tipuri de crize pot evolua în următoarele stadii, importante din punct de vedere terapeutic.

Stadiul I: ,,Crizele incipiente". În acest stadiu dificultatea evidentă de respirație poate să lipsească. Ventilometria poate însă să arate o scădere a volumului respirator și a capacității vitale. Acest stadiu este cel mai frecvent întîlnit în ,,criza instabilă" și se caracterizează prin semne bulbare, cum ar fi acumularea de secreții, disfonie produsă de paralizia corzilor vocale, dizartrie și disfagie.

Stadiul II: ,,Crizele obiective". Semnele obiective de tulburare a ventilației sînt prezente (scăderea capacității vitale, creșterea presiunii arteriale, cianoza, diminuarea mișcărilor respiratorii și a murmurului vezicular). În timpul crizelor colinergice, acumularea secrețiilor este de foarte multe ori greu de depistat, din cauza schimbului ventilator slab, și a pierderii reflexelor faringo-laringiene.

Stadiul III: ,,Apneea". Acest ultim stadiu se caracterizează prin oprirea respirației. Apneea poate să apară brusc, la cazuri care par sub un control bun, sau să se instaleze progresiv.

Tratamentul crizelor este o problemă de extremă urgență. Atitudinea terapeutică poate fi astfel schematizată:

a) Bolnavul va fi tratat într-un serviciu de terapie intensivă, cu supraveghere continuă.

b) Control clinic și radiologic în vederea depistării infecțiilor pulmonare, care declanșează de cele mai multe ori crizele. Începerea unui tratament antiinfecțios susținut cu evitarea unor antibiotice, care au efecte blocante asupra transmisiei neuromusculare.

c) Traheotomia și introducerea unui tub endotraheal se realizează la cazurile la care funcția respiratorie este complet sau aproape complet compromisă. În aceste situații se instituie o respirație asistată.

d) Eliminarea susținută și periodică a secrețiilor acumulate faringian. Se evită în felul acesta apariția infecțiilor pulmonare în cazul în care acestea nu s-au instalat încă.

e) Introducerea unui tub nasogastric pentru a putea face un tratament rațional pe cale orală și pentru a asigura bolnavului necesarul în calorii și lichide.

f) Determinarea la intervale regulate, suficient de apropiate (3 ore) a testului cu tensilon.

g) Menținerea sub control strict a constantelor biologice sanguine (electroliți, echilibru acidobazic etc.).

h) Testul cu tensilon trebuie să fie evident pozitiv înainte de introducerea sau reluarea tratamentului cu anticolinesterazice. Dacă testul cu tensilon este slab pozitiv, anticolinesterazicele vor fi introduse numai după o așteptare de 24 — 48 ore.

i) În crizele miastenice se va administra de predilecție miostin injectabil sau în combinație cu miostin tablete. Efectele muscarinice vor fi înlăturate prin administrarea atropinei. Se va asocia, de asemenea, efedrină, spironolactană, preparate de calciu și de potasiu.

j) În cazul scăderii progresive a forţei musculare şi a capacităţii respiratorii odată cu creşterea dozelor de anticolinesterazice se va suspiciona existenţa unei crize colinergice. Pacientul poate fi flasc, ceea ce reprezintă un blocaj nicotinic ganglionar complet. În aceste situaţii se va evita testul cu tensilon. Tratamentul se bazează pe evitarea anticolinesterazicelor, abolirea efectelor muscarinice prin atropină şi administrarea de toxogonin.

k) Crizele instabile vor fi tratate ca şi cele colinergice, cu o foarte mare precauţie, din cauza trecerii lor cu uşurinţă în crize miastenice.

l) Odată cu redresarea bolnavului, în special reinstalarea unei respiraţii spontane suficient de eficace, se reduc progresiv o parte din medicamente şi se scoate tubul endotraheal. Dacă tulburările de deglutiţie nu dispar decît în parte, este preferabil ca tubul nasogastric să se menţină pînă la restabilirea şi a acestei funcţii.

m) După scoaterea din criză, bolnavul va fi urmărit în continuare cu mare atenţie, ca un miastenic grav, la care există posibilitatea reintrării din nou în criză.

Pentru menţinerea bolnavilor miastenici în condiţii fiziologice satisfăcătoare şi pentru prevenirea apariţiei crizelor se recomandă supravegherea lor permanentă chiar şi în condiţii ambulatorii.

22. TRATAMENTUL BOLILOR MUSCULARE

22.1. TERAPIA DISTROFIILOR MUSCULARE PROGRESIVE (D.M.P.)

O luxuriantă literatură de specialitate a îmbogăţit în ultimii ani cunoştinţele noastre asupra biochimiei intime, enzimologiei, histologiei, histoenzimologiei, infrastructurii şi asupra aspectelor genetice ale muşchiului normal şi patologic. Cu tot impresionantul volum de date existente în etapa actuală în patochimia muşchiului distrofic, se poate afirma pe bună dreptate că „viciul metabolic fundamental care condiţionează procesul miodistrofic continuă să fie încă ignorant, însă unele aspecte dismetabolice de ordin epifenomenologic sînt definitorii" (Voiculescu, şi colab., 1974). Aceste sumare precizări vin să explice pe de o parte uriaşul arsenal terapeutic încercat în decursul anilor în D.M.P., dar din păcate neputinţa administrării unor remedii sigure, eficiente, încurajatoare, tocmai datorită descurajantului impas în elucidarea viciului metabolic fundamental, care ar putea dirija o terapie mai certă etiopatogenetică. Ca atare, tratamentul D.M.P. constituie unul dintre „aspectele cele mai dezolante ale terapeuticii neurologice" (Radu şi colab., 1969). Vom prezenta, totuşi, *mijloacele terapeutice utilizate în etapa actuală*.

22.1.1. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

A cuprins şi cuprinde o largă gamă de preparate, cele mai multe inactive, respectiv inutile. Le vom enumera, după Serratrice şi Roux (1968) şi după Radu şi colab. (1969) :

1) *Vitaminele*. Majoritatea (Vitaminele B_1, B_2, B_6, acidul ascorbic) sînt absolut inutile (Radu şi colab., 1969). În schimb, altele (tocoferolii,

acidul pantotenic, vitamina PP și vitamina B_{12}) au oarecare eficiență, deși datele sînt contradictorii (Radu și colab., 1969). Vitamina E, socotită ca un fel de panaceu universal în toate distrofiile musculare, credem că se administrează inutil.

2) *Nucleozidele și nucleotidele.* Multă vreme s-a crezut (Milhorat, 1954, citat de Serratrice și Roux, 1968) că preparatele de ADN (Acidul adenozin-3-monofosforic) ar fi eficiente, iar Morel (1969) a demonstrat că adenozin-monofosfatul ciclic este un mediator intracelular al acțiunii a numeroși hormoni și enzime, fiind socotit conform concepției lui Sutherland (1968, citat de Morel, 1969), drept un ,,mediator'', drept ,,al doilea mesager'', prin acțiunile sale de stimulare a fosforilazei. Și-au dovedit eficiența unii compuși macroergici fosforici ca : acidul adenozin-5'-monofosforic, acidul adenozin-difosforic (ADP), acidul adenozin-trifosforic (ATP) și acidul uridin-trifosforic (UTP) (Buscaino, 1966, citat de Serratrice și Roux, 1968; Coirault și colab., 1960; Radu și colab., 1969; Serratrice și Roux, 1968). De asemenea s-a relatat oarecare eficiență prin utilizarea preparatelor de guanozintrifosfat, de creatinfosfat și de procainadenilat (Beckmann, 1959; Coirault și colab. 1960; Radu și colab., 1969).

De fapt, preparatul de acid uridin-5-trifosforic (UTP, Uteplex), recomandat inițial de Coirault și colab. (1960) a stîrnit mult interes și deosebite spreanțe, deși utilizarea sa a fost motivată mai mult prin argumente teoretice decît pe bază de eficacitate practică (Serratrice și Roux, 1968). Într-adevăr, preparatele de UTP joacă multiple roluri metabolice, intervenind îndeosebi în metabolismul hidraților de carbon, în metabolismul galactozei și în alte metabolisme, avînd strînse relații cu ATP-ul. Se mai știe că Beckmann (1959) a introdus preparatul Laevadosin, care este un ,,cocktail" nucleotido-nucleozidic (Radu și colab., 1969), conținînd următoarele substanțe: nucleotide, AMP, CMP (creatinmonofosfat), GMP (guanidinmonofosfat), UMP (uridinmonofosfat), guanozină și adenozină. În sfîrșit, mari speranțe s-au creat prin aplicarea preparatelor de fosfocreatină, deși rezultatele au fost destul de neconvingătoare (Radu și colab., 1968). Ulterior, Radu și colab. (1969) au practicat un studiu comparativ (pe trei loturi de bolnavi) asupra efectelor preparatelor de fosfocreatină (Neoton) în doze de 50 mg pe zi (i.m.) a preparatului Laevadosin (Boehringer), administrat timp de 20 de zile, 20 ml. i.m. și apoi timp de 30 de zile în comprimate (4 compr. pe zi), precum și a preparatului Uteplex, administrat tot în două cure de 50 de zile, o fiolă buvabilă zilnic. Rezultatele au fost urmărite timp de 25 de luni, apreciindu-se deficitele motorii (după scala Thomson-Vignos), aspectele EMG și enzimele serice: fosfocreatinkinaza (F.C.K.), aldaloza, lacticodehidrogenaza (L.D.H.) și transaminaza glutamico-piruvică (TGP). Autorii citați nu au remarcat decît ușoare ameliorări clinice (după Laevadosin și mai puțin după Uteplex), o tendință generală de creștere a valorilor F.C.K. și a aldolazei, precum și o scădere a T.G.P. În schimb, clearance-ul muscular (apreciat cu 133 X_e) s-a ameliorat net la cazurile tratate cu fosfocreatină. Radu și colab. (1967, 1969) au conchis că fenomenul de deperdiție enzimatică (caracteristic mușchiului distrofic) constituie un epifenomen al unui defect de membrană, care este secundar unei ,,interferențe de cauză obscură a proceselor energonice musculare'' cu intensificare în condiții de ischemie. Parametrii biochimici comparativi obținuți de Radu și colab. (1969) la administrarea acestor preparate, au permis concluzia imposibilității ca procesele metabolice să poată fi influențate prin aport exogen de compuși fosforici macroergici, așa cum s-a sugerat în mod nejustificat de alți autori (Coirault și colab., 1960; Ionășescu, 1967; Drews, 1965, citat de Radu și colab., Nakahara, 1967; Beckmann, 1959). De altfel și Walton și colab. (1965) au susținut că preparatul de Laevadosin este fără efect. Mai menționăm preparatul *Actiphos*, recomandat de unii autori, care este de asemenea un complex de compuși fosforici (fosfați de litiu, calciu, magneziu, mangan, sodiu și fier), în ampule buvabile (1 — 2 pe zi), cu efecte paliative, trecătoare. Radu și colab. (1967, 1968, 1969) au arătat că unele efecte favorabile ale acestor preparate fosforice macroergice se bazează pe acțiuni nespecifice, mediate probabil prin efectele vasodilatatoare exercitate asupra „circulației metabolice" deficitare a mușchiului distrofic și că, din acest punct de vedere, preparatele fosforice macroergice par să constituie totuși mijloace modeste de terapie paliativă, în lipsa altor medicații specifice și eficiente.

Credem că aceste tratamente pot să fie încercate și pentru faptul că în constelația multiplelor forme de D.M.P. doar forma recesivă legată de cromozomul X, cu debut precoce și cu evoluție malignă, care corespunde tipului Duchenne, este — practic — absolut intratabilă în etapa actuală. Există numeroase alte forme de D.M.P., care au o evoluție relativ benignă, ca de exemplu forma recesivă legată de cromozomul X, cu evoluție benignă, forma autosomal recesivă și forma autosomal dominantă facio-scapulo-umerală sau scapulo-umerală, care debutează mai tîrziu și au o evoluție lentă, cu conservarea relativă a mersului și a motilității vreme îndelungată, pînă la 20 — 25 de ani de la debut (Voiculescu și colab., 1973). De altfel unele dintre aceste amiotrofii scapulo-peroniere mai tardive și cronice sînt, după observații ale noastre și ale altora (Serratrice și colab., 1976) amiotrofii scapulo-peroniere de tip Stark-Kaeser, cu evoluție puțin invalidantă și cu plasare nosologică de frontieră, între miopatiile scapulo-peroniere sau facio-scapulo-peroniere și neuropatiile scapulo-peroniere. Credem și noi, ca și Voiculescu și colab. (1973), că multe cazuri de forme ale centurilor cu debut precoce, pseudohipertrofii și evoluție relativ malignă, sînt încadrate în mod nejustificat în forma Duchenne, singura formă de D.M.P. în care se pare că nu este justificată nici o terapie existentă în etapa actuală.

3) *Terapia enzimatică* a fost încercată prin utilizarea a numeroase enzime, din care unele s-au dovedit a fi inutile (Citocrom C, coenzima A hepatică, hexokinaza), iar altele (Coenzima A musculară) cu oarecare eficiență (Radu și colab., 1969). Se pare că preparatele mai noi de fosfocreatinkinază (FCK) ar avea totuși eficacitatea cea mai bună, dar sînt scumpe și greu accesibile. Credem că terapia substitutiv-enzimatică se va impune ca singura terapie rațională a viitorului, ținînd seama de perspectivele patochimiei genetice de interferență preferențial enzimatică. Se știe, de pildă, că Pearse (1962) arătase că numărul total al sistemelor enzimatice care puteau fi investigate prin metode histochimice în mușchi era — în deceniul trecut — — în jurul a 50, dar de atunci numărul acestora a crescut considerabil și în ultimii ani, pe lîngă „clasicele" modificări enzimatice, s-au mai evidențiat și altele în D.M.P., ca de pildă absența fosforilazelor a și b, deficitul de uridin-difosfat-glucoză-glicogen-transferază, de acid-maltază, de amilo-6-glucozidază, de fosfoglucomutază (Vîlciu, 1971) și, mai recent, de coenzime, ca de pildă CoQ_4 și CoA (Voiculescu și colab., 1974). Pe de altă parte,

cercetări din ultimii ani (Magalhaes, 1970) au evidențiat pe biopsii musculare, prin electroforeză, în numeroase amiotrofii miogene și neurogene, îndeosebi în D.M.P., o serie de izoenzime ale CPK și ale LDH, anormale, foarte îndepărtate de aspectele normale, cu strînse corespondențe între intensitatea alterațiilor enzimogramelor, severitatea leziunilor anatomopatologice și caracterul evolutiv al tabloului clinic.

4) *Preparatele de aminoacizi* sînt deosebit de numeroase, unele inutile, după Radu și colab. (1969) (arginina, hidrolizatele de proteine, leucina, inozina, metionina) (Buscaino, 1966, citat de Serratrice și Roux), altele cu oarecare eficiență trecătoare (Glicocolul, acidul glutamic, cisteina).

5) *Preparatele hormonale* utilizate, în general cu rezultate minime și trecătoare, sînt următoarele (Serratrice și Roux, 1968; Beckmann, 1959, 1965, Radu și colab., 1969): metilandrostenolon, fenilpropionat de norandrostenolon, insulină, tiroxină, adrenalină, ACTH, corticoizi, decanoat de nortestosteron (Decadurabolin, Decanofort) etc. Radu și colab. (1969) a reținut, dintre acestea, ca și preparate eficiente, doar preparatele anabolizante, care și după părerea noastră merită să fie încercate ca tratamente paliative (Steranabol, Decadurabolin, Decanofort, Madiol). Deși Radu și colab. (1969) au arătat că ACTH-ul și preparatele cortizonice sînt nocive în D.M.P., totuși unii autori, ca de pildă Drachman și colab. (1974) au relatat rezultate favorabile în terapia paliativă a D.M.P. (formă Duchenne) cu prednison, administrat timp de 28 de luni (la început, în primele 2—3 luni zilnic, 2 mg pe kg corp, iar ulterior, cu doze ceva mai mici, adică două treimi din dozele inițiale, administrate „alternate-day"). Deși s-au observat ameliorări clinice, nu s-au obținut modificări ale nivelelor serice de CPK. Sînt inutile și extractele de suprarenală, cele tiroidene, hepatice, pancreatice și altele, relatate de Serratrice și Roux (1968).

6) *Alte preparate* inutile: fenilbutazonele, Nivalinul, glicina, stricnina etc.

22.1.2. KINEZITERAPIA

Kineziterapia, departe de a avea acțiune asupra leziunilor miopatice însăși, se aplică pentru corectarea factorilor secundari care agravează dificitele motorii. Ea se adresează evitării și, respectiv, corectării atitudinilor vicioase (picior ecvin, fixarea în flexie a genunchilor, contracturi, retracții musculo-tendinoase etc.), opririi în evoluție a atrofiilor musculare prin inactivitate, precum și prevenirii obezității. Se practică exerciții fizice și de mers, precum și diverse mișcări active și pasive, la nevoie asociindu-se și diverse aparate „de postură", corsete și intervenții ortopedice. Interesul este de a întîrzia cît mai mult fixarea la pat și la „fotoliul rulant".

22.1.3. TERAPIA PRIN AGENȚI FIZICI

Comportă practicarea de galvanizări, de galvano-faradizări, de curenți exponențiali, de ionizări transcerebro-medulare (cu calciu), radiații infraroșii (pentru favorizarea circulației) etc.

22.1.4. TRATAMENTUL ORTOPEDIC CHIRURGICAL

Este util pentru corectarea atitudinilor vicioase, a contracturilor și a retracțiilor musculo-tendinoase, militîndu-se pentru intervențiile care necesită un minim de imobilizare la pat. În acest sens, se practică tenotomii, elongații de tendoane, rezecții osoase, capsulotomii și artrodeze. Pentru favorizarea stațiunii și a mersului se pot confecționa corsete din material plastic, care sînt preferabile corsetelor din piele ,,armate''. Cel mai adesea sînt necesare confecționări de suporturi lombo-sacrate.

22.2. TRATAMENTUL POLIMIOZITELOR

Se știe că polimiozitele grupează o gamă de afecțiuni musculare în aparență primitive, cu o semiologie de multe ori polimorfă, cu topografie cel mai adesea rizomelică, de natură inflamatorie, degenerativă și/sau autoimună, nesupurate, cu evoluție acută sau cronică și uneori cu interesarea și a țesuturilor cutanate și subcutanate, a rădăcinilor și a trunchiurilor nervoase și chiar a altor viscere (Duma și colab., 1963, 1965; Popoviciu și colab., 1973, 1975).

22.2.1. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

1) *Tratamentul etiologic* este recomandabil în polimiozitele și în polineuromiozitele acute, în care se incriminează o etiologie virală și autoimună (Duma și colab., 1963, 1965; Popoviciu și colab., 1973, 1975), în care se pot administra, pe lîngă corticoterapie, și preparate de tetraciclină și antiinflamatoare de tipul aspirinei și al derivatelor de fenilbutazonă.

2) *Terapia cu preparate cortizonice* este recomandată atît în formele acute, cît și în cele subacute și cronice. Terapia imunosupresoare cu preparate cortizonice este cea mai rațională, avînd o fundamentare fiziopatologică prin cercetări din ultimele două decenii. Dacă în trecut aceste polimiozite erau incluse în cadrul bolilor de colagen, o serie de cercetări mai noi (Chou, 1967; 1968; Mintz și colab., 1968; Rose și colab., 1967) au observat, în microscopie electronică, incluziuni asemănătoare virusurilor Coxsackie în fibrele musculare striate din polimiozită, care ar putea fi, deci, considerate ca o manifestare a hipersensibilității întîrziate induse de virusul Coxsackie, dar și de alți factori etiologici (Vick, 1970). De altfel, încă Chou (1968) intuise patogenia autoimună a miozitelor, inițiată de o infecție virală, neevidențiată în momentul declanșării bolii propriu-zise. În plus, apariția miozitei după injectarea de extracte musculare în adjuvant Freund, după o perioadă de latență, constituie un alt argument în favoarea apariției hipersensibilității întîrziate, în care limfocitele dețin un rol important (Dawkins, 1965; Saunders și colab., 1969). Patogenia autoimună este sugerată și de asocierea, în unele cazuri, a polimiozitei cu boli ca lupusul eritematos diseminat, poliartrita reumatoidă, sclerodermia, sindromul Sjögren și altele, în care fenomenele imunologice dețin un rol important. În sfîrșit, creșterea gamaglobulinelor în polimiozite și în polineuromiozite, ca și frecvența sindroamelor miastenice întîlnite în polimiozite și în polineuromiozite (Popoviciu și colab., 1973) vin de asemenea în sprijinul patogeniei autoimune. Noi preferăm administrarea de doze mari de prednison, după sistemul ,,alternate-day'', în prize unice, matinale, alternative (tot la două zile), 60 — 100 mg, în cure de 15 — 20 de prize.

3) *Preparatele antiinflamatoare-antiflogistice* cele mai utilizate sînt cele de acizi salicilici, de fenilbutazone și de indomethacin.

4) *Stricnina* (în doze progresive) este recomandată în formele cu mari deficite motorii.

5) *Vitaminoterapia* (Vit. B_1 și Vit. B_6) se indică în formele cu interesare și a trunchiurilor nervoase (polineuromiozite, poliradiculo-neuromiozite).

6) În formele pseudomiastenice (destul de frecvente) se recomandă și administrarea de *Prostigmină* (*Miostin*).

7) *Terapia altor colagenoze* în cadrul cărora poate evolua o polimiozită este necesară (în miozitele și dermatomiozitele care evoluează în cadrul periarteritei nodoase, a lupusului eritematos, a sclerodermiei, a poliartritei cronice evolutive etc.).

22.2.2. KINEZITERAPIA

Implică mijloacele expuse la terapia polineuropatiilor.

22.2.3. ELECTROTERAPIA ȘI HIDROTERAPIA

Sînt deosebit de utile (vezi tratamentul polinevritelor și al polineuropatiilor).

22.3. TRATAMENTUL MIOTONIEI ȘI AL SINDROAMELOR MIOTONICE

În primul rînd se impune ca un examen clinic, EMG, histologic, histoenzimologic și de laborator să precizeze cu exactitate dacă este vorba de o boală miotonică (miotonia congenitală Thomsen, distrofia miotonică Steinert și miotonia generalizată cu debut postnatal), de paramiotonii (paramiotonia congenitală Eulenburg, adinamia episodică familială Gamstorp, formele intermediare de paramiotonie ,,la frig''), de pseudomiotonii sau miotonii simptomatice (de acompaniament în variate afecțiuni neurologice cerebrale, spinale sau periferice neuropatice, medicamentoase și din hipotiroidie), precum și de neuromiotonii (Serratrice și Roux, 1968; Christodorescu, 1976).

22.3.1. TRATAMENTUL MIOTONIEI-BOALĂ (CU FORMELE SALE)

Miotonia nu cunoaște încă mijloace eficiente specifice, deși în ultimii ani s-au adus numeroase precizii utile în cunoașterea profilului genetic, a morfopatologiei fibrelor distrofice și a joncțiunilor neuromusculare, a histoenzimologiei și a patochimiei (Radu și colab., 1970; Voiculescu și colab., 1974; Christodorescu, 1976; Pendefunda, 1974; Serratrice și Roux, 1968).

Se aplică doar o *medicație simptomatică*, în măsură să diminueze *fenomenul miotonic*:

1) *Amida procainică* (procainamida) a fost estimată de Leyburn și Walton (1959, citați de Serratrice și Roux, 1968) drept cea mai activă,

din păcate restrînsă în utilizarea sa, prin riscurile de declanșare a lupusului eritematos diseminat.

2) *Chinina* prezintă uneori rezultate pasagere (datorită fenomenelor de obișnuință), dar de obicei este puțin activă.

3) *Diazepamul*, propus de Lewis (1966, citat de Serratrice și Roux, 1968) are, de asemenea, eficacitate inconstantă.

4) *Rășinile schimbătoare de ioni* au efecte pasagere, explicabile de altfel prin ilogica aplicării lor, ținîndu-se seama de mecanismele patogenice destul de bine cunoscute la ora actuală, implicînd defectele electrolitice, inclusiv ale calciului la nivel microsomal și reticular sarcoplasmatic (Radu și colab., 1970).

5) *Prednisonul*, în experiența unor autori (Walton, 1966) este cel mai eficace, dar în doze mari (minimum 20 mg pe zi).

6) *Difenilhidantoina*, propusă de Munsat (1967), precum și *Carbamazepina*, propusă de Sigwald și colab. (1966, citați de Serratrice și Roux, 1968) au efecte superioare altor preparate, prin acțiunile de corectare a instabilității membranelor.

7) *Tratamentul cu L-Dopa* a fost propus în distrofia miotonică de Pendefunda și colab. (1974), în doze progresive, începînd cu 125 mg în prima zi și crescînd zilnic cu 125 mg, pînă la doze de întreținere de 3 — 4 g pe zi (dozele utile fiind remaniabile în funcție de rezultatele favorabile E.M.G.). Autorii citați au semnalat, la cazurile observate, dispariția sau remarcabila diminuare a descărcărilor miotonice în cursul tratamentului, rezultatele favorabile persistînd 1 — 3 săptămîni după terminarea terapiei.

8) *Preparatele de UTP* (*Uteplex*) au eficacitate redusă (Serratrice și Roux, 1968).

22.3.2. TRATAMENTUL SINDROAMELOR MIOTONICE

Se vizează : 1) terapia afecțiunilor cauzale, în care fenomenul miotonic apare ca un sindrom contextual ; 2) tratamentul simptomatic al sindromului miotonic, cu medicația relatată mai sus.

22.4. TRATAMENTUL PARALIZIILOR DISKALIEMICE

Cunoașterea patochimiei intime a paraliziilor periodice diskaliemice a permis, în etapa actuală, atît izolarea diverselor variante clinico-biochimice, cît și terapia lor corespunzătoare (Serratrice și Roux, 1968 ; Vasilescu, 1966 ; Voiculescu și colab., 1974) .

22.4.1. PARALIZIILE CU HIPOKALIEMIE

Paraliziile produse fie prin transferul potasiului extracelular în celule : (a) paralizia periodică familială—boala Westphal ; b) paraliziile periodice cu hipertiroidism), fie prin depleție, se tratează cu succes prin *administrarea* *de săruri de potasiu.* Astfel, se administrează *per os* 4 — 8 g de clorură de K (0,52 g K pentru 1 g ClK) în stările de alcaloză cu hipokaliemie și citrat de K (0,30 g K pentru 1 g citrat de K) sau bicarbonat de K, în stările de acidoză. În cazul existenței de vărsături, diaree, tulburări de deglutiție, sau deficit de absorbție, se preferă calea parenterală. Terapia se aplică imediat, întrucît accesele netratate se prelungesc cîteva ore, sau chiar zile, iar bolnavii tratați corect și rapid își revin spectaculos și fără sechele. În cazurile grave este necesară și tratarea de urgență, prin asistare-reanimarea insuficienței respiratorii produse de paralizia mușchilor respiratori, precum și a colapsului cardiovascular.

În cazul hipokaliemiilor prin depleție, se face și *terapia sindroamelor digestive, nefropatiilor și a sindroamelor endocrine responsabile* de pierderile de potasiu.

22.4.2. PARALIZIILE CU HIPERKALIEMIE

Paraliziile cu hiperkaliemie (adinamia episodică ereditară sau boala Gamstorp și hiperkaliemiile prin retenție — de origine suprarenală sau renală) de obicei regresează spontan. Se recomandă, totuși, reducerea aportului exogen de potasiu, iar în cazul survenirii acceselor, se administrează gluconat de calciu, precum și perfuzii cu ser glucozat, care pe de o parte deplasează potasiul plasmatic în celule, pe de altă parte realizează un aport de calorii imediat utilizabile. Uneori simpla administrare de chinină (metodă datînd din secolul trecut) cupează accesul de adinamie episodică ereditară. Pentru profilaxia adinamiei episodice ereditare hiperkaliemice, pe lîngă reducerea aportului alimentar de potasiu, se pot administra în mod periodic inhibitori de anhidrază carbonică (acetazolamidă-Ederen), după recomandările lui Mac Ardle (1956, citat de Serratrice și Roux, 1968). Administrarea de rezine captoare de potasiu a fost părăsită. În cazul insuficiențelor corticosuprarenale, se procedează la hidratarea organismului și la administrarea de NaCl asociat cu terapia hormonală corespunzătoare (Cortiron Doca).

În cazul insuficiențelor renale, se administrează glucoză și insulinăi precum și gluconat de calciu, care determină antrenarea potasiului în celule- În formele grave sînt necesare intervenții de extragere a excesului de pota, siu, prin dializă peritoneală, sau prin depurație (prin aplicare de rinich, artificial).

22.4.3. PARALIZIILE CU NORMOKALIEMIE

Aceste paralizii sînt adesea greu diferențiate de cele două grupe anterioare. Pot fi totuși diagnosticate — fapt esențial pentru terapie — prin debutul la o vîrstă timpurie, prin tulburări senzitive de acompaniament ale atacului paralitic, prin valori normale ale potasiului plasmatic în timpul accesului, prin lipsa de răspuns la administrarea de K, în schimb prin *acțiunea terapeutică favorabilă la administrarea de sodiu.*

BIBLIOGRAFIE

Adams G. F., Merrett J. D., Hutchinson W. N. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1974, 37, 378 — 383.

Adour K. K., Wingerd J. — *Neurology* (*Minneap.*), 1974, 24, 1 112 — 1 116.

Agid Y., Guyenet P., Glowinski J. — *Brain Res.*, 1975, 86, 488 — 492.

Ahmed A., Marshell P. B. — *Brit. J. Pharmacol*, 1962, 18, 274 — 282.

Aita J. F., Snyder D. H., Reichl W. — *Neurology (Minneap.)*, 1974, 24, 72 — 75.

Aizawa T., Muramatsu F., Hamaguchi K., Tomita M., Kakimi R., Toyoda M. — *Jap. Circulat. J.*, 1966, 30, 13 — 20.

Ajmone Marsan C., Gumnit R. J. — În: Vinken P. J., Bruyn G. W., Handbook of Clinical Neurology, North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1974, vol. 15, p. 30 — 59.

Alberti P. W., Biagioni E. — *Laryngoscope (St. Louis)*, 1972, 82, 1 013 — 1 020.

Alexander L., Cass L. J. — *Ann. intern. Med.*, 1963, 58, 454 — 471.

Alexander S. C., Smith T. C., Strobel G., Stephen G. W., Wollman H. — *J. appl. Physiol.*, 1968, 24, 66 — 72.

Alford B. R., Sessions R. B., Weber S. C. — *Laryngoscope (St. Louis)*, 1971, 81, 620 — 635.

Allen J. S., Henderson L. M., Chou S. N. — *J. Neurosurg.*, 1974, 40, 433 — 458.

Allen J. S., Gross C. J., Henderson L. M., Chou S. N. — *J. Neurosurg.*, 1976, 44, 585 — 600.

Allen N. — In: Tower B. D., The Nervous System, Raven Press, New York, 1975, vol. 2, p. 235 — 248.

Alpert L. I., Papatestas A., Kark A. E., Osserman R. S., Osserman K. E. — *Ama Arch. Path.*, 1971, 91, 55 — 61.

Andén N. E., Carlsson A., Dahlström A., Fuxe K., Hillarp N. A., Larsson K. — *Life Sci.*, 1964, 3, 523 — 530.

Andén N.E., Fuxe K., Hamerger B., Hökfelt T. — *Acta physiol. scand.*, 1966, 67, 306 — 313.

Andén N. E., Rubenson A., Fuxe K., Hökfelt T. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1967, 19, 627 — 629.

Andén N. E., Carlson A., Kerstell J., Magnusson T., Olsson R., Roos B. E., Steen B., Steg G., Svanborg A., Thieme G., Werdinius B. — *Acta Med. Scand.*, 1970, 187, 247 — 255.

Andén N. E., Bédard P. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1971, 23, 460 — 462.

Andén N. E. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1975, 26, 738 — 740.

Andrews C. J. — *J. Neurol. Neurosurg., Psychiat.*, 1973, 36, 630 — 636.

Appenzeller O. — *Postgrad. Med.*, 1974, 56, 133 — 140.

Appenzeller O. — *Headache*, 1975, 15, 23 — 25.

Appenzeller O. — The Autonomic Nervous System, North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1976.

Arcan P., Chitulea P. — *Neurol. Psih. Neurochir. (Buc.)*, 1977, 22, 143 — 149.

Aring C. D. — *Postgrad. Med.*, 1974, 56, 191 — 194.

Aronsen K. F., Nylander G. — *Acta radiol.*, 1966, 4, 353 — 364.

Arseni C., Iacob T. — Sciatica vertebrală, Editura Welther, Sibiu, 1948.

Arseni C. — *Neurol. Psih. Neurochir. (Buc.)*, 1957, 2, 291 — 294.

Arseni C., Petrovici I., Nash F., Cunescu V. — Bolile vasculare ale creierului și ale măduvei spinării, Editura medicală, București, 1965.

Arseni C., Oprescu I. — Durerea. Fiziopatologie, clinică și tratament, Editura Academiei R.S.R., București, 1967.

Arseni C., Maretsis M., Panoza G. — *Neurol. Psih. Neurochir.* (*Buc.*) 1970, 15, 325—330.

Arseni C., Maretsis M. — *Neurol. Psih. Neurochir. (Buc.)*, 1970, 15, 331 — 339.

Arseni C., Badiu G., Mison-Crighel N., Simionescu M. — *Rev. roum. Neurol.*, 1972, 9, 139 — 145.

Arseni C., Bălăceanu C., Oprescu I., Roșianu C., Voinescu I., Meretsis M., Popescu F., Bazilescu I., Panoza Gh., Popescu P. — *Neurol. Psih. Neurochir. (Buc.)*, 1972, 17, 527 — 552.

Arseni C., Constantinescu Al. — Hipertensiunea intracraniană, Editura Academiei R.S.R., București, 1972.

Arseni C., Oprescu I. — Traumatologia cranio-cerebrală, Editura medicală, București, 1972.

Arseni C., Iacob M., Simionescu M. — *Neurol. Psih. Neurochir. (Buc.)*, 1973, 18, 525 — 538.

Arseni C., Constantinescu A. I., Maretsis M., Stanciu M., Voinescu I. — Procese expansive intracraniene, Editura Academiei R.S.R., București, 1973, vol. I.

IV

RADIOTERAPIA EXTERNĂ ÎN AFECȚIUNILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

N. SIMIONESCU

Atitudinea terapeutică în fața tumorilor sistemului nervos nu este încă unică în ceea ce privește utilizarea razelor ionizante : ea diferă și depinde de experiența proprie a serviciului, precum și a concepției personale a fiecărui radioterapeut, oscilînd între afirmații uneori total divergente.

Un fapt însă este unanim recunoscut : utilizarea iradierii unor forme de tumori, însoțită de o îngrijire atentă a pacientului poate completa actul chirurgical. Criticile aduse acestui procedeu terapeutic și respectiv insuccesele nu scot întotdeauna în evidență abaterile de la factorii esențiali care trebuie să concure la efectuarea unui tratament corespunzător, ci numai rezultatele finale ale metodei, care nu sînt întotdeauna încurajatoare.

Acestea ar fi în ordinea importanței :

1. Radioterapia nu este condusă întotdeauna de către cel care mînuiește tehnic razele ionizante și care cunoaște procedeele de iradiere externă și care, la indicația clinicianului chirurg, să alcătuiască și să urmărească un plan de tratament individualizat după fiecare pacient în parte.

2. Dacă tratamentul este condus totuși de un radioterapeut acesta nu are totdeauna cunoștințe particulare de clinică neurologică, de fiziopatologie a sistemului nervos și desigur asupra diagnosticului histologic, asupra principiilor de strategie neurochirurgicală și posibilităților multiple de evoluție și complicații postoperatorii ale pacientului, paralel cu instalarea radio-encefalitei sau radio-mielitei.

3. Direcționarea tratamentului radioterapic conține uneori rigidități schematice de doză, de timp ș.a., principiile de bază ale radioterapiei, în special în ceea ce privește acești doi factori nefiind adaptate după modul cum reacționează bolnavul. Protraharea (debitul sursei de radiații pe unitatea de timp), fracționarea (împărțirea dozei totale pe număr de ședințe), etalarea (administrarea ședințelor la un anumit timp) și tipul de flux continuu sau discontinuu al intervenției radiante vor avea influență asupra proceselor de restaurare celulară tumorală, al efectului cumulativ și rezidual

și celorlalte modificări radiobiologice. Acestea, deși sînt cunoscute, sînt ignorate uneori ținînd seama de complexitatea tablourilor clinice neurologice dificil, de interpretat.

4. Utilizarea unei forme sau alta de energie radiantă începînd cu radioterapia convențională externă, mergînd către utilizarea acceleratorilor liniari nu conferă vreun fascicul radiant cu caracter miraculos: reacția sistemului nervos sănătos și neoplazic este aceeași, cu mici diferențe. Efectele secundare diferă însă într-o măsură mai mare între aceste două extreme.

Tumorile S.N.C. prezintă în general o radiosensibilitate scăzută în fața energiei radiante, aceasta ținînd uneori mai mult de elementele vasculo-conjunctive de susținere, iar literatura pune sub semnul întrebării chiar utilizarea, în unele cazuri, a acestei metode de tratament. Există totuși rezultate favorabile, mai ales în unele tumori ca ependimomul, meduloblastomul, pinealomul, tumorile regiunii chiasmatice și selare, reticulosarcomul sau chiar în unele metastaze care îndreptățesc indicația radioterapiei asociată sau nu cu radiosensibilizatoare, citostatice sau imunoterapie. Craniofaringioamele și meningioamele așa-zise „maligne" beneficiază în proporție de 30 — 40% de indicațiile radioterapiei.

Toate statisticile demonstrează că utilizarea radioterapiei mărește timpul de supraviețuire postoperatorie, chiar dacă unele tumori ca glioblastomul, astrocitoamele maligne sau metastazele, în marea majoritate a cazurilor nu sînt radiosensibile.

Statistica de supraviețuire medie, spre exemplu, pentru 62 de glioblastoame (unde prognosticul în general nu se abate de la o anumită regulă) a serviciului de radioterapie din spitalul „Dr. Gh. Marinescu" în anii 1975—1976 pentru tumori unde protocolul operator a indicat o exereză totală, cuprinde:

1. Intervenție chirurgicală + radioterapie: supraviețuire medie de 8 luni.
2. Intervenție chirurgicală + radioterapie + C.C.N.U.: 11 luni.
3. Intervenție chirurgicală + radioterapie + V.C.: 12 luni.

Un număr de 18 bolnavi din acest lot se află încă în viață la începutul anului 1977 și despre alți 16 nu se cunosc date precise. În toate cazurile s-a folosit radioterapie convențională, profundă, externă.

Dozele utilizate, în baza experienței de mai bine de 20 de ani ai serviciului, au variat între 4 000 și 6 000 de eri pe serie, repartizate în ședințe de 100 — 200 eri, zilnice cu 5 — 6 pauze în decursul unei serii. Seriile s-au repetat la intervale de 40 — 120 de zile, în număr de 4 — 5 ori, în raport cu multiple considerente. Iradierea concentrată utilizată la tumori cu o cinetică celulară ridicată (glioblastoame, astrocitoame maligne, reticuloze) nu a dat rezultate satisfăcătoare. Tehnica utilizată a fost de două serii, cu o pauză de o lună, formate din 3 ședințe a 600 de eri într-un răstimp de 72 ore.

Concluziile extrase au fost următoarele:

1. Momentul începerii iradierii poate fi imediat după intervenția chirurgicală, la 10 — 15 zile, cînd plaga chirurgicală este vindecată și este recomandabil să se facă pentru ependimoame, meduloblastoame și pinealoame, recidive sau metastaze. Pentru celelalte tumori este de preferat ca radioterapia să înceapă după echilibrarea circuitului L.C.R. și a dispariției semnelor evidente de edem cerebral postoperator. În orice caz nu mai tîrziu de 25 — 30 zile de la data operației. Există și unele indicații relative: în

meningioamele maligne, în tumori neverificate operator cu contraindicații chirurgicale, în unele recidive sau malformații vasculare cerebrale ori medulare de tip racemos.

2. Tumorile cerebrale cu evoluție rapidă (glioblastoamele) nerezolvate chirurgical satisfăcător și în care pacienții prezintă deficite neurologice importante, fără semne de remisiune, nu beneficiază de radioterapie.

3. Radioterapia convențională pentru tumorile cu volum mare și mai puțin profunde are rezultate mai bune decît telegammaterapia Co^{60}. Aceasta, sau utilizarea energiilor înalte (electronoterapia, protonoterapia și neutronoterapia) prezintă avantaje indiscutabile în special pentru tumorile profunde. Volumul tumorii iradiate are, în afara structurii histopatologice, un rol important în cadrul aprecierii indicațiilor și aplicației radiațiilor. Se poate iradia tot encefalul, în cazul metastazelor, unor reticuloze sau chiar în unele glioblastoame, depășind chiar linia interemisferică. În tumorile cu volum redus, mediu sau mic, se urmărește utilizarea cîmpurilor, de așa natură încît să se depășească contururile tumorii (stabilite pe scintigrafie, arteriografie sau ventriculografie) înainte de exereza chirurgicală.

4. Numărul porților de intrare, cu cît poate fi mărit, în raport cu localizarea anatomică, cu atît rezultatele sînt mai bune.

5. Dozele acordate trebuie să se adapteze speciei și localizării tumorii, modulului în care a decurs intervenția, stării bolnavului, momentului față de actul operator, tabloului hematologic (uneori deteriorat postoperator) și aspectului dinamicii L.C.R. respectiv a instalării edemului substanței nervoase. Toate la un loc (la care se adaugă și multe alte elemente) particularizează doza, progresivitatea cantitativă sau calitativă a radiațiilor sau chiar întreruperea procedeului în cadrul unei serii.

Trunchiul cerebral și anumite porțiuni din măduvă cu rol vegetativ și cu o vascularizație aparte nu reacționează favorabil cu doze mai mari de 75 — 150 eri pe ședință și 2 800 — 3 000 eri pe serie.

În principiu, după multe tatonări, se preferă (pentru iradierea substanței nervoase cerebrale) utilizarea unor doze mult mai mici decît recomanda literatura clasică. S-a constatat, în mod cert, că starea generală, locală și neuro-psihică a pacientului se menține în parametri mult mai buni, mai confortabili, cu doze totale de 15 — 17 000 eri pentru procesele expansive cerebrale corticale, de 17 — 19 000 eri pentru tumorile hipofizare (în primele stadii radiologice) și — așa cum s-a specificat mai sus — de 10—12 000 eri pentru trunchiul cerebral, fosa posterioară și procesele tumorale medulare sau perimedulare. Tumorile secundare unice beneficiază paleativ de intervenție și deci și de radioterapie. Metastazele multiple nu prezintă indicații pozitive nici pentru una nici pentru alta dintre metode.

Se poate face aserțiunea că utilizarea unei combinații și desigur o colaborare chirurgie-radioterapie, căutînd strategia intervenționistă cea mai realistă și iradierea cea mai optimă, pentru completarea actului chirurgical, trebuie căutată nu numai în scopul prelungirii vieții cu cîteva luni sau cîțiva ani ai pacientului. Se urmărește ca această supraviețuire să prezinte unele calități favorabile, funcționale, legate de mediul familial și social și de repercusiunile și implicațiile morale sau materiale pe care le incumbă tratamentul în fața celor mai deconcertante tipuri de tumori maligne cum sînt cele ale sistemului nervos central.

V

TRATAMENTUL CHIRURGICAL STEREOTAXIC AL BOLNAVILOR DE PARKINSONISM

MIRCEA IACOB

Tratamentul chirurgical stereotaxic pentru parkinsonism este un tratament simptomatic: pentru suprimarea sau atenuarea mișcărilor anormale, a hipertoniei handicapante și chiar a unor forme de achinezie și descreștere a activității. El se adresează cazurilor refractare la tratamentul medical accesibil. Constă în întreruperea anumitor circuite, fără deschiderea cutiei craniene, printr-o țintire precisă a structurii alese, cu aparate perfecționate. Acest fel de operație de neurochirurgie funcțională se cheamă stereotaxie. Producînd anumite leziuni de dimensiuni hotărîte în prealabil, la nivelul unor structuri inhibitorii indemne: nucleul ventro-oral, ventro-lateral, ventral intermediar, al talamusului, pallidul intern, zona incertă, aria prerubrală etc. pentru a diminua excesul de impulsuri inhibitorii spre cortexul precentral și premotor, eliberate de acțiunea frenatrice a structurilor (nucleilor cenușii de la baza creierului) afectate de boală.

Prezența multiplelor circuite în anumite cazuri (la bătrîni), explică insuccesele acestei tehnici, chiar dacă s-au făcut leziuni multiple terapeutice sau întreruperi iterative (repetate) sau leziuni mari stereotaxice ca cele date de electrocoagulare. Și nu rare sînt cazurile cînd după întreruperea tremurăturilor unui hemiparkinsonism, observăm la scurt interval după operație, apariția tremurăturilor de partea opusă ca și cînd noi circuite ar prelua transmiterea impulsurilor pentru mișcările anormale, după barajul căilor lui inițiale de descărcare.

Am utilizat metoda stereotaxică a profesorului dr. Talairach: cadru fixat transcutanat la craniul bolnavului, un reperaj direct individual al talamusului, linia de bază C.A. — C.P. în raport organic cu nucleii cenușii de la baza creierului, a unui sistem proporțional pentru localizarea țintei de distrugere, teleradiografii de la 5 metri pentru evitarea distorsiunii și divergenței razelor, centrarea razelor „X" pe direcția ochită cu mijloace optice perfecționate, și grilele duble pentru verificarea ortogonalității razelor Röntgen în raport cu cadrul. Dimensiunile imaginilor corespund realității. Prin explorări electrofiziologice cu ajutorul electrozilor coaxiali și curent continuu de slabă amplitudine, se apreciază sediul structurilor limitrofe nucleului ventro-lateral al talamusului dorit a fi ţintit : braţul posterior al capsulei interne, constituind o verificare laterală a lăţimii talamusului, controlînd exactitatea reperajului radiologic.

Nu ne-am servit de potenţialele evocate pentru delimitarea precisă a ţintei terapeutice intratalamice prin E.E.G., osciloscop catodic sau „haut parleur" pentru detectarea activităţii celulare, la trecerea electrodului de stimulare, cum face G. Guiot şi echipa sa.

Parkinsonienii fiind pacienţi fragili n-au permis explorări electrofiziologice susţinute pentru a decela : circuitele mişcărilor anormale, căile comisurale etc.

Mijloacele de distrucţie folosite au fost : electrocoagularea Bovie (1 000 Kc/s), electrocoagularea Fischer (300 Kc/s), termocoagularea controlată Fischer (63°), pînă în octombrie 1969. De atunci folosim numai implantările de YO_2 (conglomerat în cilindri de 1,3 × 5 mm) încărcat atomic între 0,6 — 0,8 milicuri pe cilindru. Opacitatea acestui izotop radioactiv folosit (Y^{90}) şi greutatea sa redusă 0,02 g a fiecărui cilindru, ne permit constatarea cu precizie a aşezării sale.

Efectele chirurgiei stereotaxice în parkinsonism sînt mai favorabile asupra tremurăturilor, mai puţin favorabile asupra hipertoniei şi dibăciei în treburile uzuale, simple şi foarte puţin eficientă asupra manevrelor mai complexe de tipul scrierii, mersului, de partea membrelor controlaterale leziunii practicate. Akinezia, bradichinezia, adică absenţa sau scăderea iniţiativei pentru mişcare şi defectul de programare a tuturor muşchilor pentru îndeplinirea unei acţiuni, evidentă mai ales cînd parkinsonismul e bilateral, e mediocru influenţat de chirurgia stereotaxică. Scrisul şi mersul depinzînd în special de gradul de bradichinezie sînt slab influenţate de chirurgia stereotaxică.

Tratamentul chirurgical stereotaxic este rezervat tremurăturilor parkinsoniene, hipertoniei plastice şi cazurilor ce nu pot fi tratate medical, avînd intoleranţă la Madopar, Simmetrel (amantadină) şi chiar la anticolinergice.

El este selectiv, în funcţie de : aspectul clinic (prevalenţa simptomelor), efectul dorit, posibilităţile evolutive ale bolii etc., de comun acord cu bolnavul.

Facem intervenţii bifocale (talamopallidale) unilaterale bolnavilor cu sindrom parkinsonian bilateral, pentru partea cea mai afectată, la care vîrsta va contraindica în viitor o operaţie şi de partea opusă. Nu însă celor de peste 60 — 65 ani, achineticilor, celor fragili. Practicăm leziuni unifocale talamice hemiparkinsonienilor, parkinsonienilor bilaterali fragili, celor cu stare generală mediocră, cu voce stinsă, cu ataxie a mersului etc. Leziunile pallidale unilaterale sînt practicate rar, de o singură parte, la cei sub 60 ani, cu prevalenţa hipertoniei.

Am renunţat la leziunile bilaterale simetrice pallidale sau talamopallidale în ultimii 5 ani, ele afectînd : memoria, mersul sau timbrul vocii, personalitatea bolnavului. Niciodată nu recomandăm tratamentul chirurgical stereotaxic pentru akinezie, apreciind ca mediocre rezultatele. Akinezia e bine influenţată de tratamentul cu Madopar, Akineton, Symmetrel (Viregyt).

Hipertonia a fost lăudabil influenţată de leziunile bifocale talamopallidale, de leziunile pur pallidale. Pentru parkinsonismul bilateral, recomandăm în ședințe separate, la șase luni interval, practicarea unei leziuni bifocale talamopallidale de o parte și dacă nu există contraindicații, efectuarea unei leziuni pallidale de partea opusă.

Succesele chirurgiei stereotaxice țin de alegerea cazurilor care trebuie să prezinte :

— hiperkinezie, cu discretă hipertonie, fără akinezie ;

— vîrsta care să nu depășească 60 ani ;

— un hemiparkinsonism ce evoluează foarte lent, sub 5% pe an, de mai mulți ani, la un pacient fără tulburări psihice, fără leziuni cerebrale multiple, bilaterale, fără semne de lacunarism cerebral (unde lezionale difuze la EEG, atrofii cerebrale multiple la P.E.G.), fără arterioscleroză periferică avansată.

Contraindicațiile chirurgiei stereotaxice la parkinsonieni sînt :

— akinezia și hipertonia mare uni- sau bilaterală, făcînd imposibile deplasarea, mersul (făcîndu-i complet dependenți de cei din jur) ;

— evoluția rapidă a sindromului parkinsonian ;

— sindromul pseudobulbar manifest : cu deteriorare intelectuală, făcînd recuperarea funcțională iluzorie, prin lipsa de colaborare a pacientului cu fizioterapeutul, logopedul etc. ;

— arterioscleroza avansată și difuză (testare clinică, EEG, EKG, psihică) ;

— hipertensiunea mare arterială ;

— tremurăturile axiale, tulburările mari de echilibru (ataxie), afonie (stingerea vocii) etc. ;

— tare de ordin hepatic, pulmonar, coronarian ;

— craze sanguine etc. ;

— sindrom mental organic, sau decompensare psihică.

Tratamentul stereotaxic bilateral pentru un parkinsonism bilateral postarteriosclerotic și chiar pentru un hemiparkinsonism majorat (amplificat), poate evidenția un sindrom pseudobulbar latent sau bine echilibrat, căreia operația îi strică echilibrul stabilit. Apare o pierdere a automatismului mersului, stingerea timbrului vocii, aspontaneitatea în vorbire, anomie, dizartrie, tulburări psihice, știrbirea cîmpului vizual sau hemianopsie homonimă, schimbări ale personalității, îngustarea judecății, incontinență afectivă, mutism achinetic.

Urmărirea postoperatorie a parkinsonienilor operați este similară cu a celorlalți bolnavi neurochirurgicali : constante vitale, reactivitate, pupile, echilibrarea hidroelectrolitică, proteică, endocrină, stare psihică, pentru a sesiza la timp complicațiile.

Ei trebuie coborîți din pat cît mai curînd posibil după operație pentru a preveni toată gama de complicații posibile și pentru a începe reabilitarea funcțională.

Reabilitarea funcțională a parkinsonienilor e funcție de vîrsta pacienților. Ea completează efectele benefice ale intervențiilor stereotaxice influențînd :

— rigiditatea și contracțiile musculare ;

— armonizînd deosebirile de tonicitate, rezultate după operație, între cele două jumătăți ale corpului și făcînd posibilă păstrarea echilibrului ;

— coordonarea mișcărilor pentru o pornire corectă din loc, cadențată, balansul brațelor, ritmic și redobîndirea automatismului mersului ;

— dificultățile de articulație și expresia verbală, rigiditatea mimicii, fluidizarea articulației vorbirii și revenirea spontaneității vorbirii;

— psihicul bolnavului cu tendință la depresiune și izolare psihică, lipsă de inițiativă, labilitate afectivă, posibilități reduse de concentrare.

Se realizează prin încurajarea și captarea încrederii pacientului pentru realizarea zilnică a terapiei fizice și ritmicizarea mișcărilor; la început la comandă, apoi cu muzică, apoi fără comandă, prin exerciții de contractare, de extensie, de echilibru, de respirație și coordonare, prin exerciții ritmice cadențate, prin jocuri, dansuri. Ele măresc încrederea pacientului în el însuși.

Pe măsură ce dezideratele lui se obțin, el înțelege că efortul personal e hotărîtor și redobîndește un echilibru psihic cvasinormal.

Pacientul, cu concursul familiei trebuie să devină activ, să-și recapete încrederea în contribuția lui socială sau familială, să devină independent. Să facă cumpărături, treburi gospodărești, grădinărit, să se plimbe singur, să se întîlnească cu prietenii. Atitudinea familiei de protejare exagerată a bolnavului, influențează negativ psihicul și fizicul bolnavului, grăbind invaliditatea sa.

E bine ca reabilitarea funcțională a parkinsonianului să se facă în funcție de gravitatea bolii, de bolile asociate și ajutat de tratament medical cu levodopa (Madopar), viregyt, antideprin, romparkin, akineton etc.

Aprecierea clinică a rezultatelor intervențiilor stereotaxice a fost calitativă, în cazurile noastre. Ea a fost totdeauna raportată la amplasarea leziunilor, în funcție de dimensiunile talamusului.

Cele mai bune rezultate au fost observate în cazurile operate unilateral.

Nu am putut stabili ce factori hotărăsc felul rezultatelor. Cu aceleași leziuni anatomice se obțin rezultate discordante ca eficiență. Precizia țintirii e obligatorie, iar leziunea să aibă 6 — 7 mm diametru. Amplasarea cît mai aproape de linia intercomisurală (C.A. — C.P.) a leziunilor nu ne-a sugerat o îmbunătățire a rezultatelor, cum susțin unii, ba din contră a mărit riscurile prin lezarea structurilor de vecinătate, ce trebuie ferite. Lezarea corpului Luys aflat sub linia intercomisurală la 4 — 8 mm de la linia mediană, produce hemibalism. Lezarea nucleului lateral posterior situat imediat înapoia nucleului ventro-lateral produce parestezii supărătoare și tulburări de sensibilitate profundă. Știrbirea nucleului roșu și a brațului posterior al capsulei interne situate, sub linia bicomisurală mai intern și posterior de nucleul ventro-lateral — țintă aleasă unanim de toți autorii (nucleul ventral oral posterior, nucleul ventral intermediar) produce o hipotonie excesivă, jenantă. Știrbirea brațului posterior al capsulei interne, situat în afara țintei dorite poate produce un deficit motor cel mai adesea în față și arareori în mînă, conform somatotopiei acesteia. Înăuntrul nucleului ventro-oral. Posterior e nucleul dorso-median, cu implicații mentale.

Experiența unanimă a stabilit că talamotomia unilaterală e superioară pallidotomiei pentru tremur. Noi am conchis că leziunile bifocale talamopallidale au dat cele mai constante și cele mai durabile rezultate atît pentru hiperkinezie, cît și pentru hipertonie. Le-am reproșa însă în rare cazuri quadranopsii, o aspontaneitate a vorbirii, cînd operăm pe hemisfera stîngă.

Evitînd leziunile simetrice pallidale bilaterale, pricinuitoare de mari tulburări de memorie, am căutat în cazurile de parkinsonisme bilaterale la tineri, la care întrevedem operații de ambele părți, să practicăm de o parte o leziune unifocală thalamică, pentru a face pe a 2-a în pallidul intern de partea opusă, după cel puțin 6 luni de la prima operație.

Leziunile thalamice simetrice bilaterale sînt bine tolerate și nu atrag consecințe neplăcute, procură rezultate eficiente de lungă durată. Leziunile bifocale talamopallidale nu sînt de încercat bilateral. Ele atrag tulburări psihice, destul de persistente (schimbări serioase ale personalității, incontinență afectivă, depresiune psihică etc.).

Ori de cîte ori întrevedem bilateralizarea simptomelor, dar vîrsta și tarele pacientului nu ne vor permite a face o a doua intervenție, să executăm o intervenție bifocală thalamopallidală dintru început, pentru partea cea mai afectată.

Am urmărit cazurile de parkinsonieni operați : prin chestionare, pe care pacientul la ieșirea din spital e instruit cum să le completeze, prin consultații periodice din 6 în 6 luni și prin corespondență. Totul e consemnat sau anexat la dosarul fiecărui bolnav.

Păstrăm o filmotecă a tuturor cazurilor operate stereotaxic.

Orice intervenție iterativă (de aceeași parte) și orice leziune de partea opusă se face ținînd seama de amplasarea leziunii, sau leziunilor, operației precedente, raportate la dimensiunile talamusului, hidrocefalie și rezultatele obținute după prima operație, de timpul scurs de atunci, consecința progresiei bolii sau tulburărilor vasculare supraadăugate.

Nimeni nu mai compară azi rezultatele chirurgiei stereotaxice, cu cele obținute prin metodele chirurgicale clasice (la cer deschis) ce se efectuau pînă acum 30 ani, cu mortalitate de peste 15%, numai de o singură parte, numai pînă la vîrsta de 50 ani a pacientului și care lăsau în urmă : epilepsii, afazie, tulburări psihice și paralizii destul de des, sau cel puțin o neîndemînare a extremității membrelor pentru care erau operați. E vorba de piramidotomii medulare, pedunculare, leziuni subcorticale ale fibrelor capsulei interne, ale fibrelor pallidofuge sau de radicotomii anterioare etc.

După intervențiile stereotaxice am remarcat :

— Tulburări de înțelegere verbală, anomie, aspontaneitate în vorbire, în leziunile talamice stîngi, tulburările de cîmp vizual de tip hemianopsic, quadranopsii, ataxii, prin hipotonie, de partea hipertoniei dispărute, în urma operației stereotaxice, chiar în cazurile în care leziunea prin Y^{90} nu a coborît pînă la nivelul liniei de bază C.A. — C.P.

— Cînd bolnavul a suportat greu prima operație, a apărut un sindrom mental organic, vom refuza totdeauna operația a doua, de partea cealaltă.

E necesar a se înregistra și cea mai ușoară stingere a vocii, sau ataxie a mersului, după prima operație, pentru a nu amplifica și completa aceste simptome după a doua operație (voce șoptită sau ataxie a mersului).

Am fost frapați adesea de efectele foarte bune bilaterale (hetero- și homolaterale) ale leziunilor talamice asupra tremorului, mai ales pentru membrele inferioare. Ocazional se ameliorează rigiditatea ipsilateral.

Leziunile talamice ca și cele pallidale s-au dovedit egal de eficiente pentru reducerea rigidității parkinsoniene (51%), talamotomia însă elimină și tremurul în 85% din cazuri. Am întîlnit uneori sindromul hiperkinetic la jumătatea superioară a corpului (membrele superioare și capul), de obicei foarte rebele la tratamentul stereotaxic. Ele nu erau însoțite de akinezie sau hipertonie.

Am observat şi hipertonii cu mare predilecţie pentru membrele inferioare, chiar în exclusivitate. Ele au răspuns bine la tratamentul stereotaxic, chiar cu efecte bilaterale în 80% din cazuri.

Bătrînii hipertensivi, al căror creier s-a învăţat cu un regim circulator la un nivel înalt, constant, suportă greu căderea tensiunii arteriale, ischemia pricinuită de menţinerea lor în poziţie şezîndă, în timpul iodoventriculografiei, un timp mai îndelungat (30 — 40′).

Menţinerea bolnavului cît mai puţin în această poziţie, cu capul fixat în cadrul Talairach, permite un risc cît mai scăzut din acest punct de vedere, cu această metodă. Am înregistrat în cursul celor peste 1 000 operaţii pentru parkinsonism un singur caz de infarct cerebral pe care ni-l imputăm, prin menţinerea cu tensiunea scăzută, sub 6 mmHg Mx. a unui hipertensiv în poziţie ridicat în şezut, pentru iodoventriculografie, encefalografie fracţionată, timp de 30′.

Pe lîngă controlul repetat al pulsului şi tensiunii arteriale, e de ştiut că orice hipotensiune sub 8 mmHg Mx, trebuie corectată prin perfuzii.

Expunerea la ischemie cerebrală prin căderea tensiunii arteriale nu e singurul inconvenient al ridicării bolnavului în timpul operaţiei. Ea duce şi la decolarea creierului de la calota craniană, la deplasări ale sistemului ventricular în sens lateral (deviaţie a liniei mediane) şi a unei turtiri de sus în jos a sistemului ventricular. Acest fapt ar duce la greşeli de calcul pentru amplasarea leziunilor, în funcţie de dimensiunile thalamusului şi de situaţia liniei mediane.

Dacă intervenţia stereotaxică de partea opusă, sau intervenţia chirurgicală iterativă se face în primele 6 — 12 luni, cît orificiile de fixare ale cadrului Talairach nu s-au închis, repunerea cadrului pe capul bolnavului după ce reaşezarea cuielor de fixare a capului a fost făcută, nu mai implică o nouă iodoventriculografie, deci ridicarea bolnavului în şezut. Dacă teleradiografiile cu grile montate pe cadru sînt identice cu cele de reperat ale operaţiei stereotaxice precedente, făcute aceluiaşi bolnav, se pot folosi radiografiile cu substanţe de contrast ale operaţiei precedente şi se poate continua operaţia fără ridicarea bolnavului. Bolnavul suportă mult mai uşor această a doua operaţie, decît pe prima.

Pentru operaţiile bilaterale indicaţiile chirurgicale sînt reduse, ele atrăgînd cele mai multe ataxii, afonii, tulburări pseudobulbare, tulburări ale deglutiţiei, sindromul mental organic, chiar celor ce au suportat bine prima operaţie, scoţînd în evidenţă cauza bolii — arterioscleroza cerebrală. Ele nu trebuie să depăşească 15—20% din cazurile de parkinsonism bilateral, nici vîrsta de 65 ani, cînd scopul operaţiei este întoarcerea la lucru.

În caz de tulburări de mers, cît de mici după operaţia întîi, operaţia a II-a are efect defavorabil, accentuînd tulburarea.

Odată cu dispariţia rigidităţii dispar spasmele musculare, crampele abdominale sau lombare, dispar durerile din articulaţiile jumătăţii afectate.

Cînd de la început, de la prima internare, bolnavul are tulburări de mers, numai leziunile unilaterale, unifocale, thalamice sau bifocale thalamopallidale unilaterale sînt de încercat şi cu mare prudenţă.

Tulburările de vorbire (dizartria şi afonia prin boală) ca şi crizele oculogire s-au ameliorat concomitent cu rigiditatea, în thalamotomii.

Trei cincimi din bolnavii de parkinsonism operați au fost bărbați. 323 dintre ei aveau între 50 și 60 ani; 300 bolnavi erau între 60 și 70 ani; 114 dintre ei erau între 40 și 50 ani; 35 între 30 și 40 ani; 16 erau peste 70 ani și 5 sub 30 de ani.

Dintre ei, 560 prezentau un parkinsonism bilateral și numai 240 erau hemiparkinsonieni. 434 dintre cei operați prezentau hiperkinezie (tremor), cu precădere. La 360 bolnavi hipertonia era precumpănitoare și în 248 cazuri, achinezia întrecea celelalte simptome. La 168 bolnavi nu am putut stabili prevalența vreunuia dintre simptomele primordiale de parkinsonism.

Ca origine a parkinsonismului, la 619 bolnavi, s-a putut stabili fondul arteriosclerotic; 120 bolnavi tineri declarau că au avut gripă (encefalită) în antecedente. În unele cazuri, antecedentele encefalitice se intricau cu arterioscleroza. Am depisat în 5 cazuri originea luetică; intoxicații cu oxid de carbon tot în 5 cazuri, iar traumatismele craniocerebrale grave de asemenea în 5 cazuri. În 45 cazuri nu s-a putut stabili vreo legătură cauzală.

În 258 cazuri, debutul bolii data între 2—5 ani, pînă la internare. În 218 cazuri, de la debutul bolii pînă la operație se numărau între 5 și 10 ani. În 98 de cazuri boala data de 10 și 15 ani, iar în 128 de cazuri, numai 1—2 ani se scurseseră de la primele simptome. În 56 cazuri debutul era sub 1 an. În 24 cazuri, 15—20 ani se numărau de la primele simptome pînă la internare și numai în 18 cazuri, boala data de peste 20 de ani.

Inițial toți bolnavii au fost operați de o singură parte. Din aceștia, 154 au fost operați și de partea opusă, iar altora, a trebuit să li se repete leziunile, în vecinătatea primei leziuni (leziuni iterative).

S-au practicat astfel 1 027 leziuni: 477 în hemisfera cerebrală dreaptă și 550 în cea stîngă. Leziunile bifocale talamopallidale de o singură parte au fost precumpănitoare (292) urmate ca frecvență de leziunile thalamice de o singură parte (286), de leziunile bifocale talamopallidale de o parte și numai talamice de partea opusă (în 90 cazuri); de leziuni bifocale thalamopallidale de o parte asociate cu leziuni pallidale de partea opusă (40); de leziuni pallidale unilaterale (35). În 4 cazuri leziunile bifocale thalamopallidale de o parte s-au asociat de leziuni simetrice de același fel de partea opusă. În 3 cazuri leziunile pallidale de o parte s-au asociat cu leziuni simetrice pallidale de partea opusă. În 17 cazuri leziunea talamică de o parte, s-a asociat cu leziunea pallidală de partea opusă.

În leziunile talamopallidale unilaterale, a fost necesară în 15 cazuri repetarea ambelor leziuni, în 17 cazuri repetarea numai a leziunii talamice și într-un caz numai repetarea leziunii pallidale.

Mijloacele de producere a leziunilor terapeutice folosite au fost: în 208 cazuri, electrocoagularea Fischer (300 Kc/s), termocoagularea controlată Fischer în 54 cazuri, electrocoagularea Bowie (1000 Kc/s) în 32 cazuri, implantările de Y^{90} în 388 cazuri, asocierile între electrocoagularea Bowie de o parte și electrocoagularea Fischer de partea opusă în 13 cazuri. Termocoagularea Fischer de o pare și implantările de Y^{90} de partea opusă s-a folosit în 33 cazuri, iar implantările de Y^{90} de o parte și electrocoagularea Fischer de partea opusă în 72 cazuri. Electrocoagularea Fischer de o parte am asociat-o cu termocoagularea Fischer controlată, de partea opusă în 6 cazuri. Electrocoagularea Bowie de o parte, am asociat-o într-un caz cu implantarea de Y^{90} de partea opusă.

Rezultatele obţinute la cei 800 parkinsonieni se repartizează astfel: în 298 cazuri (37,25%) rezultate foarte bune, în 340 cazuri (42,4%) rezultate bune şi în 134 cazuri (16,75%) rezultate slabe; 28 decese (3,5%) în primele 3 luni. Pe cei operaţi bilateral nu i-am socotit printre rezultatele foarte bune sau bune, chiar dacă aşa s-au prezentat, după prima operaţie, pentru că mulţi dintre aceştia au trecut după a doua operaţie printre cei numai cu rezultate bune sau slabe. Rezultatele îndepărtate au fost apreciate la un an după a doua operaţie.

Rezultate foarte bune în tremor s-au obţinut la 434 bolnavi (54, 25%), pe cînd pentru rigiditate au fost rezultate foarte bune numai la 360 bolnavi (45%), iar în achinezii, deabia la 248 bolnavi (31%) s-au obţinut rezultate foarte bune. Adunînd și rezultatele bune, la cele foarte bune, ale tratamentului stereotaxic, pentru tremor, totalizăm 666 cazuri (83,25%) pe cînd pentru hipertonie totalizăm 476 cazuri (59,5%) Achinezia influențată de tratament stereotaxic totalizează 544 cazuri (68%). E simptomul cel mai modest influențat. De aici rezultă utilitatea operațiilor stereotaxice în special pentru tremor.

Leziunile unifocale unilaterale talamice au cules cele mai multe succese (rezultate foarte bune) pentru tremor, 194 (67,83%) din cele 286 cazuri la care s-a folosit.

Dar și leziunile bifocale unilaterale (talamopallidale) au dat 148 succese (50,68%) din 292 cazuri, la care a suprimat complet tremorul, chiar cu efecte mai persistente în timp decît leziunile unice talamice. Aceste două feluri de leziuni au atras cele mai multe succese (rezultate foarte bune și bune) în tremor 261 (81%) prin leziuni unifocale talamice și respectiv 226 (77,4%) prin leziuni bifocale talamopallidale. Dar și asupra rigidității leziunile thalamice unilaterale au obținut rezultate foarte bune în 154 (53,84%) cazuri, și rezultate bune în 100 cazuri (23%). Leziunile bifocale thalamopallidale unilaterale au dat rezultate foarte bune în 124 cazuri (42,46%) și rezultate bune, în 73 cazuri (25%), în rigiditate.

Asupra achineziei, atît leziunile unifocale talamice cît și leziunile unilaterale talamopallidale au dat în unele cazuri rezultate bune (25% Richert, 31—37% Iacob, Simionescu). Rămînînd numai la aceste două feluri de leziuni, renunțînd la celelalte leziuni, cînd tratamentul medical cu levodopa (Madopar) sau Viregyt (Simmetrel) nu-i tolerat, sau nu-i eficient, i se poate asocia una din cele două feluri de leziuni.

Statistica noastră contrazice părerile acelor autori care susțin că rigiditatea ar putea fi influențată cel mai bine de leziunile pallidale unilaterale.

Cît privesc leziunile bilaterale pentru parkinsonismul bilateral, sugerăm leziunile bifocale bilaterale asimetrice (talamopallidale de o parte și thalamice de partea opusă, sau pallidale de partea opusă). Ele obțin cele mai multe rezultate foarte bune (44,44%) și bune (42,22%), mai ales asupra tremorului, cînd talamusul e țintit de partea opusă.

Pentru achinezie, leziunile bilaterale, fie ele bifocale sau unifocale, au dat rezultate de obicei mediocre și slabe, ceea ce a făcut să evităm cazurile, a căror simptom precumpănitor e achinezia.

Leziunile bifocale talamopallidale s-au dovedit a fi cu efectele cel mai durabile. Dacă după cîțiva ani s-au repetat leziunile talamopallidale, amplasîndu-le mai bazal și mai posterior pentru talamus, mai sus și mai anterior pentru pallid (în preajma liniei C. A. — C.P.) eficiența rezultatelor foarte bune și bune a fost netă, atît pentru tremor și hipertonie.

Leziunile unifocale bilaterale asimetrice (thalamusul de o parte și pallidul de partea opusă) ne-au dat rezultate bune în 41,17% și foare bune în 41,17% pentru tremor, în parkinsonismul bilateral și foarte bune în hipertonie și achinezie.

Mortalitatea operatorie stereotaxică pentru bolnavii de parkinsonism, socotind toate cazurile din ultimii 12 ani, se ridică la 28 cazuri, în primele 3 luni după operație (3,5% de bolnavi și 2,75% de operații). Printre factorii ce au produs decesele, am incriminat :

— mijlocul de distrugere folosit ;
— felul leziunii utilizate ;
— fragilitatea bolnavului și alte tare care țin de bolnav ;
— bilateralitatea bolii și timpul scurs pînă la operație etc.

Cele mai multe decese le-au adunat asocierile dintre electrocoagularea Fischer (300 Kc/s) și termocoagularea controlată Fischer (la 6 cazuri de parkinsonieni bilaterali au fost 2 decese — 33,33%), apoi coagularea Bowie (1000 Kc/s), ce a produs 4 decese la 32 bolnavi la care s-a aplicat (12,5%). Electrocoagularea Fischer (300 Kc/s), folosită pînă în 1969 în 208 cazuri a produs 9 decese (4,32%). Termocoagularea controlată Fischer a produs 3 decese, la cele 51 cazuri la care a fost folosită (5,88% decese).

Implantările de Y^{90} au produs numai 8 decese, la cele 384 cazuri la care a fost folosită (2,08%).

Din 1969 am renunțat la electrocoagularea Bowie, electrocoagularea Fischer, termocoagularea controlată, din pricina dimensiunilor prea mari a leziunilor produse, leziunile variabile ca volum, aderenței escarei de electro- sau termocoagulare de electrodul folosit în acest scop și smulgerea escarei la scoaterea lui (pericol de hemoragie, hematom intrathalamic), leziuni la distanță. Folosim numai leziunile produse de implantările de Y^{90}, pentru benignitatea lor. Ele produc o necroză treptată, relativ mică ca întindere 7 × 7 × 10 mm, progresivă, pe măsura descărcării în timp a izotopului. Nu produce edem în jur și convine perfect bătrînilor, arteriosclerosilor (foarte labili vascular). Fiind radioopaci, cilindrii de Y^{90} permit controlul radiologic al amplasării lor și deci raportarea rezultatelor la sediul izotopilor. Fiind foarte ușori, cilindrii de Y^{90} nu se deplasează, nu produc leziuni la distanță și nu constituie pericol pentru cei din jur, fiind emițători de radiații beta pure.

Leziunile bifocale bilaterale asimetrice (thalamo-pallidale de o parte și pallidul de partea opusă) au produs 3 morți la 40 cazuri utilizate (adică 7,5%). Leziunile unifocale bilaterale asimetrice (thalamusul de o parte, pallidul de partea opusă), în număr de 17 din cei 800 parkinsonieni operați, au pricinuit un deces.

Leziunile unilaterale thalamopallidale în număr de 292 au produs 15 decese (5,13%). Implicînd 2 leziuni de aceeași parte, într-o ședință operatorie, deși succesul terapeutic e mai sigur și mai persistent, indicațiile terapeutice trebuie cîntărite cu multă prudență, și rezervată persoanelor rezistente. Majoritatea leziunilor au fost practicate prin : electrocoagulare, termocoagulare și explică mortalitatea ridicată a acestui fel de leziune prin brutalitatea și mărimea leziunilor practicate.

Celelalte leziuni : unilaterale pallidale, cu mortalitatea de 1 la 35 bolnavi (2,85%) ; bifocale bilaterale asimetrice (thalamopallidale de o parte și thalamusul de partea opusă) practicate la 90 bolnavi au produs 2 cazuri mortale (2,22%), iar prin leziunile unifocale unilaterale thalamice au murit 6 bolnavi la 286 cazuri (deci 2,1%).

Se consideră bolnavii parkinsonieni, bolnavi fragili, atît prin originea bolii (mai ales forma postencefalitică), cît și prin vîrsta înaintată pe care cei mai mulți o prezintă.

Evoluția rapidă a bolii este de prost augur pentru indicațiile chirurgicale stereotaxice, ca și seboreea abundentă generalizată, bilateralitatea simptomatologiei.

Mortalitatea a scăzut la ultima sută de bolnavi (1977) sub 2% și socotim că un discernămînt mai riguros, cu ocazia bilanțului general al fiecărui bolnav, indicațiile operatorii mai reținute, folosind numai Y^{90} ca mijloc de distrugere, ținînd seama de teren, și de rapiditatea evoluției bolii, rezervînd stereotaxiei numai formele de hiperkinezie, cu hipertonie pe planul doi, vom putea reduce mortalitatea sub 1%.

Trebuie însă ca pacienții să nu depășească 70 ani pentru operațiile unilaterale și 65 ani pentru cei cărora li se practică și a două operație de partea opusă. Prognosticul operator peste această vîrstă este nefavorabil. Condiția lor fizică este proastă (hipertensivi, scleroză cardiorenală, emfizem pulmonar etc.).

Drept cauze de deces în primele 3 luni menționăm : 20 bronhopneumonii, 2 hematoame extradurale nedecelate la timp, un hematom intrathalamic prin smulgerea escarei de coagulare, aderente de electrodul de coagulare, cu care se făcuse leziunea terapeutică (intrathalamică), la retragerea acestuia, și de care nu ne-am dat seama la timp.

După 6 luni de la operație am aflat de alte 15 decese (1,46% de operați) prin cancer pulmonar, cancer prostatic, fractură de col femural, infarct cardiac, insuficiență cardiacă, uremie, metastaze cerebrale după un neoplasm gastric, bătrînețe (78 ani) etc., deși preoperator examenul general a fost cît mai amănunțit și nu a decelat nimic. Tuturor bolnavilor li s-au făcut : radiografii pulmonare, E.K.G., E.E.G. etc.

Cele 12 hemiplegii înregistrate postoperator (1,5%), cel mai adesea între 3 și 6 luni de la operație, se justifică nu atît prin leziuni de vecinătate, ale brațului posterior al capsulei interne, cît prin leziuni la distanță, prin obstrucții vasculare talamocapsulare (ramuri din artera coroidiană anterioară). Ele au un efect benefic asupra mișcărilor anormale restante și hipertoniei extrapiramidale. Controlul electrofiziologic al sediului de implantare a izotopului (Y^{90}) pentru a aprecia proximitatea fibrelor brațului posterior al capsulei interne și renunțarea la termo- sau electrocoagulare, ce pot produce leziuni la distanță, sau pot smulge escare odată cu electrodul, fac să fie evitate aceste complicații.

Mai cităm drept complicații : meningitele (1%) în foarte rarele cazuri de fistule de L.C.R. (sub 2%) jugulate prin antibiotice și puncții lombare decompresive, în cîteva zile. Obligativitatea transfixiei sinusurilor frontale, mai dezvoltate la unii pacienți, pe cale perpendiculară pe fruntea bolnavului, cînd cadrul Talairach este așezat astfel, e un incident ce decurge din construcția cadrului, din așezarea grilei conductoare pentru perforator, canule. Ea ar putea expune la meningite, în caz de sinuzită frontală preexistentă sau la fistulă de L.C.R. și sinuzită ulterioară.

Atelectaziile pulmonare se întîlnesc între 2,5—3% din cazuri, la vîrstnici, de peste 60 ani, la achinetici, ce trebuie întorși și ridicați imediat după operație, stimulați să respire amplu. Sistarea medicației anticolinereice, dopaminergice, docontracturante, antiakinetice etc. pentru a observa efectele benefice ale intervenției stereotaxice, expune prin accentuarea akineziei, la atelectazii pulmonare, prin păstrarea aceleiași poziții în pat. O deconsiliem și insistăm pentru mobilizarea cît mai precoce a bolnavilor și efectuarea operației sub neuroleptanalgezie, de preferință.

Bronhopneumonia a afectat 30 bolnavi, dar în special pe bătrîni, akinetici, pe vechii fumători, sau pe cei cu bronșite cronice și emfizem pulmonar. Ea a survenit adesea drept urmare a atelectaziilor pulmonare, diminuării capacității vitale și rigidității toracelui. Cu toată antibioterapia intensivă, majoritatea bronhopneumoniilor nu s-au putut rezolva, atrăgînd majoritatea deceselor (25 cazuri — 83,33%). Socotim narcozele cu halotan la akinetici, la cei cu bronșite tabagice, bronșiectazii, cauză favorizantă pentru brohopneumonie.

Neuroleptanalgezia, continuarea tratamentului cu Simmetrel (Viregyt) și pe timpul operației și selecția mai severă a cazurilor, au redus mult bronhopneumoniile postoperatorii.

Incontinențele urinare, micțiuni precipitate, frecvente, nocturne, observate postoperator, sînt fie rezultatul tulburărilor psihice evidențiate de operație, fie rezultatul iritației rădăcinilor cozii de cal, prin lipiodolul ultrafluid (myodilul) folosit pentru iodoventriculografie, unui vechi suferind de discartroză vertebrală lombară avansată.

Parkinsonienii au o personalitate afectivă aparte : pierd spontaneitatea în gîndire, au lentoare în ideație, atenție insuficientă, voință slabă. Sînt apatici, egocentrici, depresivi și cu tendință de a supraestima seriozitatea simptomelor. După operație pot trece la o stare opusă, la o euforie adesea pasageră, o notă maniacă. Se pot înregistra tulburări de memorie, de atenție. Nu se pot concentra, iar bătrînii pot avea chiar dezintegrări ale personalității, pot fi dezorientați în timp și spațiu, pot confabula, pot avea halucinații vizuale, o incontinență afectivă, o îngustare a judecății, atît prin leziunea talamică efectuată, cît și prin întreruperea fibrelor talamocingulare, ca într-o psihochirurgie.

Sindromul pseudobulbar a fost prevalent după operațiile bilaterale la 81 bolnavi (45%) : după leziunile bifocale unilaterale thalamopallidale : 18 bolnavi (10%) dar și după leziuni unifocale unilaterale 18 bolnavi (10%) din care 5% după leziuni thalamice și 5% după leziuni pallidale. El s-ar explica prin stricarea unui echilibru al unei arteriosceroze cerebrale avansate, cu efecte mascate.

Mersul alterat în diferite grade, a fost observat la 65% din parkinsonieni, preoperator. La puțini dintre parkinsonieni cu mers normal (10%) el s-a alterat postoperator. În schimb la 9% dintre parkinsonieni cu mers patologic, el s-a normalizat. La 28% din cazuri mersul s-a ameliorat mulțumitor înainte de a începe orice fel de reeducare (reabilitare) funcțională. La 20% din cazuri, mersul s-a agravat, a devenit ataxic. La 17% din cazuri a rămas neinfluențat de intervenția stereotaxică. Antepulsia remarcată preoperator la 10% din cazuri, a cedat postoperator. Retropulsia, la oprirea din mers, s-a observat la 2,5% din bolnavi, după operațiile bilaterale. Dificultatea în mers, la ridicarea de pe scaun, la urcatul unei pante, la spălatul rufelor etc., ce apreciază în special akinezia, nu e o indicație operatorie înainte de epuizarea tuturor posibilităților medicale (Madopar, Amantadină, Akineton, Romparkin, Antideprin etc.) sau a gimnasticii medicale adecvate (mers cadențat ritmic). Lateropulsia, observată la 22,5% din cazuri înainte de operație, n-a fost influențată evident postoperator. Pentru tendința de a devia de partea controlaterală leziunii terapeutice, există fie explicația scăderii tonusului de partea rigidizată, cu care bolnavul era obișnuit, fie neglijenței unilaterale a membrului inferior, prin lezarea radiațiilor talamice. De asemenea, unii pacienți nu-și folosesc spontan mîna ce tremurase și au tendință la cădere de partea leziunii controlaterală leziunii terapeutice, deși nu au semne piramidale, datorită pierderii senzației proprioceptive cu ajutorul căreia se menține poziția corpului, în mod inconștient sau automat.

Tendința de deteriorare progresivă a vorbirii în parkinsonism se oprește prin operație. Concomitent cu ameliorarea rigidității mușchilor toracici, laringieni, avem surpriza unui succes, pentru hiperkinezie, plătită scump cu o voce șoptită, ininteligibilă. Aspontaneitatea vorbirii a fost uneori observată după operațiile stereotaxice, chiar unilaterale, fiind independentă de achinezie, care poate lipsi. Spre deosebire de celelalte simptome supărătoare, aspontaneitatea vorbirii este reeducabilă, pe lîngă tratamentul cu antideprin etc.

Într-un singur caz am avut o hiperkinezie trecătoare, de tip hemibalic, probabil prin știrbirea corpului Luys, deviat prin hidrocefalie și interceptat de leziunea terapeutică făcută. Ea a cedat prin corticoterapie.

După operațiile stereotaxice starea generală se îmbunătățește apreciabil. 40% din pacienți cîștigă în greutate, 35,5% din cazuri au slăbit însă, 16% au rămas neschimbați, dar n-au putut fi urmăriți 8,5% din cazuri.

Analizînd cazurile de parkinsonism bilateral operate: 154 bolnavi — 19,25% din numărul total de parkinsonieni operați, arătăm că: am folosit electrocoagularea numai în 26 de cazuri de ambele părți, electrocoagularea de o parte și implantarea de Y^{90} de partea opusă în 38 de cazuri, electrocoagularea de o parte și termocoagularea de partea opusă în 6 cazuri, termocoagulare de ambele părți în 5 cazuri, implantare de Y^{90} de ambele părți în 46 cazuri, iar în 33 cazuri implantare de Y^{90} de o parte și termocoagulare de partea opusă. În majoritatea cazurilor (90), după o leziune bifocală talamopallidală, în primul timp, de o parte, s-a efectuat o leziune thalamică de partea opusă.

În 40 cazuri după leziunea bifocală thalamopallidală de o parte, a 2-a leziune a fost în pallidul medial de partea opusă. În 17 cazuri s-au practicat intervenții unifocale asimetrice în fiecare timp (leziune thalamică de o parte și în pallidul medial de partea opusă). În 4 cazuri s-au practicat leziuni stereotaxice bifocale simetrice (thalamopallidale) de ambele părți. Iar în 3 cazuri s-au practicat intervenții unifocale simetrice în pallidul medial de fiecare parte.

TABELUL XXIV

Rezultatele tratamentului stereotaxic la 800 de parkinsonieni în funcție de etiologie, vîrstă și durata bolii

	ETIOLOGIE					VÎRSTA (ani)						DURATA BOLII (ani)						
	ASC	Encefalite	Toxice	Traumatice	Necunoscute	20 — 30	30 — 40	40 — 50	50 — 60	60 — 70	70 — 80	Sub 1 an	1 — 2	2 — 5	5 — 10	10 — 15	15 — 20	Peste 20
Foarte bune 298	212	50	3	2	31	2	5	58	132	101	—	24	43	79	68	59	16	9
Bune 340	286	35	2	3	14	3	11	42	140	137	7	27	36	131	107	27	6	6
Slabe 134	95	39	—	—	—	—	17	11	53	48	5	3	43	42	35	9	—	2
Morți 28	26	2	—	—	—	—	2	3	5	14	4	2	6	6	8	3	2	1
Total 800	619	126	5	5	45	5	35	114	320	300	16	56	128	258	218	98	24	18

TABELUL XXV

Mijloace de producere a leziunilor și rezultatele obținute la cele 800 cazuri

Rezultate	Electrocoagulare Bovie 1 000 K.c./s		Electrocoagulare Fischer 300 K.c./s		Termocoagulare Fischer		Y^{90}		Termocoagulare + Y^{90}		Electrocoagulare Fischer + Y^{90}		Electrocoagulare Bovie + Fischer		Electrocoagulare Fischer + termocoagulare		Electrocoagulare Bovie + Y^{90}		Nr. de leziuni dreapta	Nr. de leziuni stînga
	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	nr.
Foarte bune 298	12	1,5	84	10,50	16	2	135	16,875	15	1,875	30	3,75	4	0,500	2	0,25	—	—	94	242
Bune 340	8	1	78	9,75	24	3	176	22	12	1,50	36	4,50	3	0,375	2	0,25	1	0,125	222	188
Slabe 134	8	1	37	4,62	8	1	65	8,125	5	0,625	5	0,625	6	0,750	—	—	—	—	147	100
Decese 28	4	0,5	9	1,125	3	0,3	8	1	1	0,12	1	0,125	—	—	2	0,25	—	—	14	20
TOTAL 800	32	4	208	26	51	6,3	384	48	33	4,12	72	9	13	1,625	6	0,75	1	0,125	477	550

TABELUL XXVI

Eficienţa localizării leziunilor stereotaxice asupra simptomelor majore

Localizarea leziunilor	Nr. cazuri	REZULTATE																			
		Foarte bune						Bune						Slabe						Decese	
		Tremor	%	Rigor	%	Achinezie	%	Tremor	%	Rigor	%	Achinezie	%	Tremor	%	Rigor	%	Achinezie	Nr.	Nr.	%
Unilaterale unifocale talamice	286	194	67,83	154	53,84	94	55,24	67	23,12	100	23	97	21,67	19	6,64	26	7	89	21,67	6	2,1
Unilaterale unifocale palidale	35	12	34,28	12	34,28	9	31,42	14	40	14	40	15	42,85	8	22,85	10	22,85	10	28,57	1	2,85
Unilaterale bifocale (talamopalidale)	292	148	50,68	124	42,46	102	34,93	78	26,71	73	25	106	36,32	51	17,46	80	27,39	69	25,63	15	5,13
Unilaterale bifocale repetat palidul	1	1	100	1	100	1	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Unilaterale bifocale repetat talamusul	17	6	35,29	6	35,29	6	35,29	6	35,29	6	—	5	29,41	5	29,41	5	29,41	6	35,79	—	—
Unilaterale bifocale repetat talamusul şi palidul	15	7	33,33	5	33,33	6	40	5	33,33	4	33	6	40	5	33,33	5	33,33	3	20	—	—
Bilaterale bifocale simetrice talamopalidale	4	2	50	2	50	—	—	—	—	—	—	2	50	2	50	2	50	2	50	—	—
Bilaterale bifocale asimetrice – talamus de partea opusă	90	40	44,44	40	44,44	16	17,77	38	42,22	20	—	40	44,1	8	8,88	29	32,22	32	35,55	2	2,22
Bilaterale bifocale asimetrice – palidul de partea opusă	40	17	42,50	10	25	8	20	15	37,5	14	35	18	4,5	5	7,5	13	32,5	11	27,5	3	7,5
Bilateral unifocal asimetrice — talamus de o parte, palid de partea opusă	17	6	41,17	6	35,29	6	35,29	7	41,17	6	5,29	6	35,2	3	11,76	2	23,52	4	23,52	1	5,88
Bilaterale unifocale simetrice palidale	3	1	33	—	—	—	—	2	67	3	100	1	33	—	—	—	—	2	67	—	—
TOTAL	800	434	54,25	360	45	248	31	232	29	240	30	296	37	106	13,25	172	21,5	228	28,5	28	3,5

TABELUL XXVII

Efecte operatorii și complicații survenite la 1 027 operații la 800 parkinsonieni în primele șase luni

SEMNE PIRAMIDALE

Nuanțe	Preoperator	%	Postoperator	%
Absente (lipsă)	764	95,5	703	87,87
Fruste	36	4,5	85	10,62
Marcate (plegii)	—	—	12	1,52

METABOLISM

Nuanțe	Postoperator	%
Îngrășat	355	44,37
Staționar	300	37,5
Slăbit	98	12,25
Fără date	47	5,87

EFECTE NEFAVORABILE

Denumirea	Număr	% Bolnavi	% Operații
Recidive	104	13	10,12
Decese în primele 3 luni	28	35	27,26
Decese după 6 luni (alte cauze)	18	2,25	1,75
Hemiplegie	12	1,5	1,16
Hemihipotonie	16	2	1,55
Incontinență urinară	6	0,75	0,58
Supurații gaură trepan	3	0,30	0,29

COMPLICAȚII POSTOPERATORII

Denumirea	Număr	% Bolnavi	% Operații
Fistule L.C.R.	20	2,50	1,94
Meningite	10	1,25	0,94
Bronhopneumonie	30	3,75	2,91
Atelectazie pulmonară	25	3,12	2,43
Hematom extradural	2	0,25	0,19
Hematom intracranian talamic	1	0,12	0,09

Dintre cei 154 parkinsonieni operați bilateral, 40 sub 50 ani și-au redobîndit complet capacitatea de lucru și s-au reintegrat în muncă, 100 bolnavi mai vîrstnici și pensionari s-au ameliorat într-atît că au devenit utili în gospodăria proprie, reintegrîndu-se complet în viața de familie, dar 14 au rămas invalidați de boală și operație.

TABELUL XXVIII

Analiza principalelor tulburări urmărite pre- și postoperator în cadrul cazurilor de parkinsonieni

Nuanțe	Preoperator	%	Postoperator	%
Tulburări de echilibru				
Absente (lipsă)	405	50,62	306	38,25
Lateropulsie	202	25,25	190	23,75
Anteropulsie	152	19,0	62	7,75
Retropulsie	42	5,12	37	4,62
Mult ameliorate	—	—	205	25,62
Mersul				
Normal	302	37,75	389	38,62
Alterat tipic	468	58,5	102	12,75
Imposibil	30	3,75	13	1,62
Ameliorat	—	—	248	31,0
Agravat (ataxic)	—	—	48	6,0
Vocea, Vorbirea				
Normală	361	45,12	288	35,0
Alterată	402	57,25	358	44,75
Afonie	37		46	5,75
Ameliorată	—	—	68	8,5
Anomie	—	—	40	5,0
Tulburări phihice				
Absente	483	60,37	214	26,75
Ușoare	317	39,63	302	37,75
Agravat ușor	—	—	158	19,75
Pseudobulbar	—	—	126	15,75

78 din cei 154 operați bilateral au prezentat tulburări de vorbire: stingerea timbrului vocii, dizartrie, anomie, aspontaneitate pentru vorbire, accentuînd defectul preoperator.

72 au prezentat tulburări de mers de tip parkinsonian, iar alții de tip pseudobulbar.

81 bolnavi au devenit pseudobulbari (tulburări de memorie, puerilism mental, bradipsihie, tulburări de mers, echilibru, vorbire, plîng cu ușurință, au tulburări de calcul aritmetic, mers cu pași mărunți etc.); 8 au prezentat un frust sindrom piramidal unilateral, 25 au avut o ușoară ataxie trecătoare și 16 o anosognozie.

Parkinsonismul rămîne o problemă încă nerezolvată complet nici pe cale medicală, nici chirurgicală. Histochimia, farmacodinamia și electrofiziologia cu microelectrozi vor căuta soluții terapeutice din ce în ce mai eficiente și mai durabile. Pe măsura dezlegării problemelor cartografiei și somatotopiei pallidului intern, nucleilor talamici, ai brațului posterior al capsulei interne, a descoperirii circuitelor neuronale extrapiramidale, a căilor motorii homolaterale, a căilor comisurale, a reprezentării uneori bilaterale a originii mișcării extrapiramidale în nucleii cenușii de la baza creierului, stereotaxia va reuși cu mijloace miniaturizate de distrugere să întrerupă circuite pentru armonizarea mișcărilor, fără riscuri vitale sau funcționale.

Tratamentul chirurgical stereotaxic redă pe pacient societății, făcîndu-l din nou util;

— Le procură bolnavilor liniștea dorită după agitația neîntreruptă sau înțepenirea dureroașă a membrelor și țintuirea la pat;

— Permite o degrevare a familiei de un bolnav greu de îngrijit și atenuarea (ameliorarea) simptomelor acestuia, după tratamentul chirurgical;

— Scade mult cheltuielile necesare procurării medicației împotriva rigidității, akineziei de tip: Madopar (Pa dopa) (Levodopa), Viregyt, akineton, cogentin, kemadrină etc.

BIBLIOGRAFIE

Andrew, J., Ricldwards, J.M., Rudolf, N.M.U. — *Acta Neurochir.*, 1974, suppl. 21, 39—47.
Arseni, C., Iacob, M., Simionescu, M. — *Neurol. Psihiat, Neurochir.*, 1973, 18, 6, 525—538.
Beck, E., Bignami, A., — *Brain*, 1968, 91, 4, 589—619.
Bell, D.S. — *Brain*, 1969, 91, 4.
Bertrand, C., Hardy, G., Molina-Negri, Martinez, N. — *Confin. neurol.*, 1969, 91, 34—41, 619—638.
Bertrand, C., Martinez, S.N., Hardy, J., Molina-Negri, I.P., Velasca, V.F. — *Pres. Neurol. Surg.*, 1973, 5, 79—112.
Brion, P.S., Guiot, G. — *Rev. Neurol.*, 1964, 2, 127—144.
Cambier, I. — *Presse méd.*, 1958, 66, 27, 602—604.
Cooper, I.S. — *Arch. phisical medicine and rehabilitation*, 1960, 41.
Cooper I. S. — *Progr. neurol. Surg.*, 1973, 5, 159 — 188.
Crevier P. H. — *Acta neurochir.*, 1974, suppl. 21, 71 — 73.
Diemath H. E., Hibler N. — *Acta neurochir.*, 1974, suppl. 21, 65 — 70.
Driollet, R., Schvarez, J. R., Orlando, J. — *Confin. neurol.*, 1974, 36, 355.
Gillingham, J. — *Actu neurochir.*, 1975, suppl. 21, 5—12.
Gros, Serrats, Adib Yazdi Parker — *Neuro-chir. (Paris)*, 1963, 9, 1.
Guiot G. — *Enciclopedie médico-chirurgicale*, 1968, III, 17 700.
Guiot G., Arfel, G., Derome, P. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1968, 14, 4, 553 — 566.
Guiot, G., Brion, S. — *Sem Hôp. Paris*, 1955, 32, 1828—1845.
Guiot, G., Derome, P., Arfel, G., Walter, S. — *Progr. neurol. Surg.*, 1973, 5, 189 — 221.
Hassler, R. — Stereotactic brain Surgery for extrapiramidal motor disturbances. Introduction to stereotaxic with an atlas of the human brain, G. Schaltembrand, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1959, 472 — 493.
Hassler, R. — *Rev. neurol., Paris*, 1968, 119, 409 — 418.
Hernesnieni, J., Laitinen, L. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1977, 23, 123 — 131.
Iacob M., Simionescu, M. — *Rev. Sanitară Militară*, 1977, 4.
Kanako, I. S., Balasubramanidur, B. — *Confin. Neurol.*, 1975, 37, 271 — 276.
Krayenbühl, H., Siegfried — J., *Neuro-chir. (Paris)*, 1969, 15, 1, 51 — 58.
Lieu, J., Tasker, R., Scott, J. W. — *Confin. neurol.*, 1969, 31, 11 — 21.
Mori, K., Fujita, I., Shimabukura, H., Ito, M., Handa, H. — *Confin. neurol.*, 1975, 37, 265 — 269.
Narabayashi, H., Goto, A., Miyazeko, S., Kasaka, K. — *Acta neurochir.*, 1975, suppl. 21, 35 — 38.
Nashold, B. S. Jr. — *Confin. neurol.*, 1968, 30, 325 — 326.
Ramadanov, A. P., Laponogov, O. A. — *Confin. neurol.*, 1974, 36, 371 — 372.
Riechert, T. — *Progr. neurol. Surg.*, 1973, 5, 1 — 78.
Reichert, T., Hosser, R., Mundinger, F., Bronisch, F., Schmidt, K. — *Confin. neurol.*, 1975, 37, 24 — 40.
Sigwald, J., Chomette, G., Raymondeaud, Ch. — *Sem. Hôp. Paris*, 1972, 48, 9, 609 — 624.
Sigwald, J., Raymondeaud, Ch., Piot, Cl. — *Sem Hôp. Paris*, 1973, 48, 10, 693 — 704.
Smitz, C. — *Brit. Med. J.*, 1962, 31, 900 — 906.
Spiegel, E. A. — *Confin. neurol.*, 1969, 31, 1 — 2, 5 — 10.

VI

TRATAMENTUL STEREOTAXIC AL DISCHINEZIILOR

MIRCEA IACOB

Tratamentul medical al dischineziilor fiind ineficient (Lyoresal, Diazepam, Romparkin, Midocalm etc.) iar cel neurochirurgical clasic, la cer deschis, fiind insuficient, încărcat de mortalitate mare, sechele grave și incapacitate funcțională, de regulă, s-a recurs din anii 1949—1950 la tratamentul chirurgical stereotaxic.

Tratamentul stereotaxic al acestor afecțiuni atît de felurite ca origine, manifestare clinică, fragilitate a pacienților, vechime în timp, este simptomatic, în sensul diminuării sau dispariției mișcărilor anormale ale membrelor, tulburărilor de postură a trunchiului, hipertoniei membrelor inferioare, mișcărilor sacadate ale capului etc.

Practicîndu-se leziuni terapeutice în structuri sănătoase, la nivelul răspîntiilor căilor centripete către cortexul precentral și premotor, se împiedică descărcările de influx inhibitor către aparatul locomotor. Exemplu: leziunea din nucleul ventral posterior întrerupe căile de la cerebel către cortex, eliminînd tremorul.

Bizar este însă că, deși se intervine în afecțiuni felurite ca etiologie și substrat anatomo-patologic, leziunile stereotaxice practicabile pentru ameliorarea lor sînt aceleași: la răspîntia circuitelor patologice ale mișcărilor anormale: nucleul ventrolateral al talamusului, palidului intern, cîmpul prerubral, partea internă a brațului posterior al capsulei interne, zona incertă, ansa lenticulară, fibrele H_1 și H_2, cîmpul Forel etc.

Reprezentarea dublă a extremității cefalice în talamus, prezența uneori a fibrelor homolaterale motorii, în genunchiul capsulei interne, ca și prezența și a altor răspîntii ale circuitelor patologice, justifică o parte din insuccesele chirurgiei stereotaxice. Bănuiala existenței de multiple căi ale influxurilor anormale extrapiramidale, pentru fiecare boală pare verosilă.

Efectele chirurgiei stereotaxice pentru mișcările anormale sînt încurajatoare și chiar bune în unele cazuri. Ele nu trebuie apreciate decît după cel puțin 6 luni, după ce a avut loc degenerescență secundară a fibrelor cu punct de plecare în locul de așezare a izotopului radioactiv (Y^{90}) folosit.

Am intervenit pe 92 dischinezii neparkinsoniene a căror vîrstă se repartizează astfel : 8 sub 10 ani, 25 din a doua decadă de vîrstă, 35 bolnavi din a 3-a decadă de vîrstă, 14 din a 4-a decadă, 4 din a 5-a decadă, 3 din 6-a decadă și 3 din a 7-a decadă de vîrstă.

S-au practicat 134 operații din care 18 de ambele părți, 22 iterative (de 2, 3 și 4 ori) pentru sindroamele mai tenace, efectuate de aceeași parte a capului.

Mijloacele pentru practicarea leziunilor au fost : în 36 cazuri electrocoagulare Fischer (300 Kc/s), în 33 cazuri implantările de Y^{90}, în 23 cazuri electrocoagularea Bowie (1 000 Kc/s), în 19 cazuri electrocoagularea Fischer într-un timp și implantarea de Y^{90} pentru al doilea timp, în 12 cazuri electrocoagularea Fischer într-un timp și termocoagularea Fischer în al doilea timp.

Am folosit tehnica stereotaxică perfecționată Talairach.

Din 1969 folosim în exclusivitate Y^{90} ca mijloc de practicare a leziunilor, ceea ce a permis a avea rezultate mai constante și a scădea mortalitatea și complicațiile postoperatorii.

Entitățile la care am intervenit stereotaxic și numărul de cazuri au fost :

— hemicoreoatetoze (20 cazuri) ;
— spasme de torsiune (18 cazuri) ;
— dischinezii complexe (9 cazuri) ;
— distonii lenticulare bilaterale complexe (8 cazuri) ;
— tremor intențional și de atitudine, după traumatisme grave cranio-cerebrale (6 cazuri) ;
— torticolis spasmodic simptomatic (4 cazuri) ;
— chorei duble (4 cazuri) ;
— chorei Huntington (3 cazuri) ;
— tremor involuntar al membrelor superioare neparkinsonian (3 cazuri) ;
— maladie Wilson (2 cazuri) ;
— mișcări choreice după accident vascular cerebrale (2 cazuri) ;
— boala Little (2 cazuri) ;
— pseudoscleroza Westphal-Strumpel (2 cazuri) ;
— scleroze multiple cu tremor intențional vehement (2 cazuri) ;
— choreoatetoză după meningoencefalită tbc (2 cazuri) ;
— dischinezie complexă după meningoencefalită tbc (1 caz) ;
— tremor extrapiramidal după chist hidatic operat (1 caz) ;
— tremor intențional după atrofie olivopontocerebeloasă (1 caz) ;
— dischinezie atipică bilaterală (1 caz) ;
— atetoză și hemiplegie spastică după accident vascular cerebral (1 caz).

Am totalizat 92 cazuri și 134 operații, intervenindu-se în unele cazuri bilateral sau iterativ.

Cele mai multe leziuni au fost de tipul :

— leziuni unilaterale bifocale talamo-pallidale — 28 cazuri :
— leziuni unilaterale unifocale talamice — 20 cazuri ;
— leziuni unilaterale bifocale talamo-pallidale în două ședințe — 6 cazuri ;
— leziuni unilaterale unifocale, repetînd talamusul — 6 cazuri ;

— leziuni bilaterale bifocale talamo-pallidale de o parte și talamusul opus — 6 cazuri;

— leziuni bilaterale bifocale thalamo-pallidale — 5 cazuri;

— leziuni bilaterale unifocale talamice în timpi diferiți — 4 cazuri etc.

După o experiență bogată am conchis, ca și cei mai mulți autori, că leziunile mici, la nevoie repetate, pot completa rezultatele în cazul în care ele n-au fost mulțumitoare după prima intervenție instituită. Leziunile bifocale thalamo-pallidale (NVL + PM) au dat cele mai bune rezultate, dar în aceste cazuri nu trebuie practicate alte leziuni.

Alegerea intervenției este funcție de gravitatea (amploarea) mișcărilor anormale, de fragilitatea pacientului, de stabilitatea leziunii, de vîrsta bolnavului, de vechimea în timp a afecțiunii.

Indicația chirurgiei stereotaxice se adresează dischineziilor fixate, stabilizate, în stadiul de sechelă după afecțiuni inflamatorii stinse [meningoencefalită letargică (?) virală, tuberculoză], după asfixii neonatale, după intoxicații, traumatisme grave cerebrale, după accidente vasculare cerebrale, după unele cicatrice chirurgicale cerebrale profunde. Pretindem o stare generală bună, la pacienți netratați fizic și psihic, cu capacitate de a se instrui, de a se deplasa, de a colabora în vederea reeducării funcționale cu fizioterapeutul, psihologul, neurologul. Mișcările anormale ale membrelor (lateralizate) sînt cu predilecție influențate.

În schimb, mișcările capului (torticolisul spasmodic, retrocolisul) sînt greu de influențat mulțumitor, deoarece capul are o reprezentare bilaterală (în ambele talamusuri). Distoniile de torsiune, distonia lordotică și hipertonia membrelor inferioare sînt slab influențate.

B. Little are indicație relativă chirurgicală stereotaxică. Mișcările anormale trebuie abordate chirurgical înainte de constituirea retracțiilor tendinoase, redorilor articulare, anchilozelor, tulburărilor mintale etc.

Contraindicațiile chirurgiei stereotaxice cuprind:

— procesele inflamatorii sau degenerative nestabilizate (acute, evolutive);

— dischineziile, distoniile copilului mic;

— cazuri cu imposibilitatea mersului sau staționării pe scaun;

— retardările psihice, degradările mentale avansate ce fac reeducarea imposibilă prin lipsa de colaborare a pacientului (oligofrenia, surdomutitatea, encefalopatiile infantile etc.);

— tarele avansate de ordin renal, cardiac, hepatic;

— bătrînii, arteriosclerosii, coronarienii, hipertensivii (arteriopatii).

Riscurile crescute ale operațiilor bilaterale și rezultatele nefavorabile trebuie să înfrîneze elanul, dacă nu în toate dischineziile cel puțin în coreea Huntington, coreile cronice, tremurăturile cerebeloase prin scleroze multiple și atrofii olivopontocerebeloase.

Pentru mișcările anormale cauzate de boala Huntington operația stereotaxică trebuie făcută precoce, înainte de apariția tulburărilor mentale, tulburărilor vegetative, atrofiei cerebrale și dilatației ventriculare, dar nu în cursul perioadei acute. Operația de partea opusă nu este permisă decît arareori și numai la tineri, care au suportat bine prima operație, sînt rezistenți, au psihic normal. A doua operație trebuie făcută numai la cîțiva ani interval de prima operație, să fie asimetrică față de prima, pentru a nu duce la tulburări psihice de tipul: stărilor demențiale prelungite, tulburărilor de memorie, psihozelor delirante. E bine însă să evităm operațiile bilaterale, din pricina riscurilor ce le procură și rezultatelor nefavorabile. Să scontăm în acțiunea favorabilă asupra mișcărilor anormale homolaterale, avînd în vedere posibilitatea unei reprezentări bilaterale în nucleii cenușii de la bază și să așteptăm efectele favorabile.

Operațiile iterative, de aceeași parte, trebuie eșalonate la un an interval, la un alt nivel al sistemului extrapiramidal căruia vrem să-i întrerupem circuitele (Talairach).

Astfel degenerescențele secundare și leziunile la distanță pe care le atrag acestea, dau rezultate mai bune.

Teoretic, operațiile bifocale produc un rezultat mai bun, mai durabil, în caz de boli evolutive lente (arterioscleroză) sau chiar pentru cazuri stabilizate.

Întrerupînd mai multe circuite extrapiramidale, șansele micșorării influxelor patologice care produc mișcări anormale sînt mai mari. Practic, după leziunile bifocale thalamo-pallidale rezultatele sînt mai bune, mai durabile și mai ample ca efecte pozitive.

Incidentele operațiilor stereotaxice sînt rare, cînd reperajul anatomic al structurilor necesare este corect, cînd recurgem și la explorării fiziologice pentru determinarea structurilor limitrofe, iar operațiile sînt selective — de la caz la caz.

Tulburările psihice: onirismul, scăderea vigilenței, tulburările de memorie etc., sînt trecătoare.

În schimb, tulburările de vorbire și cele de echilibru par a fi cele mai rebele, dar mai puțin tenace decît tulburările motorii și hipotonia. Arareori apar și sînt trecătoare: aspontaneitatea motorie și tulburările de memorie.

Mișcările de tip balic pot apărea cînd leziunile sînt plasate sub C.A. — C.P. și destul de intern (8 — 10 mm de la linia mediană și la 4 — 5 mm sub linia C.A. — C.P.). Ele sînt destul de persistente în cazurile ce au interesat mai bine de 1/2 din corpul Luys. Corticoterapia de cîteva săptămîni, apoi leziunile pallidului intern, sau o leziune capsulară (brațul posterior al capsulei interne cu interceptarea fibrelor motorii și deficit motor) (întreruperea căilor motorii eferente și căilor extrapiramidale eferente) după cum o preconizează Guiot, sînt salutare.

Rezultatele operațiilor stereotaxice la parkinsonieni sînt superioare rezultatelor obținute în dischinezii. Dischineticii fiind mult mai fragili și chinuiți de afecțiunea lor, sînt predispuși la complicații pulmonare. De aceea, în dischinezii se recomandă leziuni mici și repetate, la nevoie după 6 luni — un an, cu precădere talamice. Deoarece ne interesează efecte funcționale (care să faciliteze ocupațiile profesionale sau casnice) și nu rezultate spectaculare, cu prețul unei pareze, prin știrbirea capsulei interne, sau unei apraxii a mersului, unei anartrii, unei astazii supărătoare, ne mulțumim cu rezultate modeste prin leziuni de dimensiuni mici, pentru a nu le strica un echilibru destul de instabil.

Rezultatele obținute au fost foarte bune în 24 cazuri (și-au reluat serviciul sau treburile casnice, descurcîndu-se în foarte bune condițiuni). Rezultate bune s-au obținut în 30 de cazuri (pot scrie, se pot gospodări, pot presta anumite servicii în bune condițiuni). 11 din aceștia prezentau hemipareze, sau pareză facială centrală prin știrbirea capsulei interne cu ocazia leziunilor făcute.

Rezultate mediocre am obținut în 24 cazuri; au rămas dependenți de familie, în privința gospodăriei, deși se puteau îmbrăca și merge singuri, fără a mai fi stingheriți de mișcările anormale.

Rezultate slabe s-au înregistrat în 10 cazuri, la care, fie că mișcările anormale au rămas nemodificate, fie că n-au mai putut vorbi sau merge. La unii boala a progresat, s-au degradat psihic. Mortalitatea de 4 cazuri, repartizate la 100 de bolnavi (rezultă 4,35%) iar la 100 de operații — 3,08%, ceva mai mare decît în parkinsonism.

Bronhopneumonia este complicația redutabilă, cea mai frecventă și cauza de moarte pentru cazurile noastre.

Coreea Huntington, scleroza multiplă — coreele cronice, atrofiile olivopontocerebeloase ne-au dat cele mai inconstante rezultate. Am regretat operațiile bilaterale — mînați de succesul obținut după prima parte operată.

În cîteva cazuri, între 3 și 6 luni de la operație, a survenit o hemiplegie de partea mișcărilor anormale pentru care se obținuse rezultate mulțumitoare. Ea a făcut să dispară și restul de mișcări anormale restante, dar a făcut mersul mai dificil. Nu am încercat să facem leziuni terapeutice în nucleii fastigiali și globoși, cum au preconizat cu cîțiva ani în urmă, Zervos și alți autori.

Pentru torticolisul spasmodic, care se pare a se fi dovedit cea mai tenace dischinezie, s-au încercat cele mai felurite leziuni : deasupra nucleului roșu, în ansa lenticulară, fibrele H_1 și H_2, cîmpul Forel, NVL, P.M.

Ne permitem a aminti leziunile făcute de Talairach în aria prerubrală de partea de care întoarce bărbia pacientul în sacade. Reprezentarea dublă (bilaterală) a capului ar fi una din explicațiile insucceselor ce l-au făcut pe Cooper să practice leziuni talamice bilaterale (NVL, N.L.P., N.V.-posterior median). În clinica de neurochirurgie din București, unele rezultate nesatisfăcătoare, stereotaxice în torticolisul spasmodic au fost completate după 6 — 12 luni prin radicotomie anterioară C_1 C_2 C_3 bilateral și secțiunea spinalului intrarahidian, la nivelul găurii occipitale bilateral, sau prin secțiunea spinalului extrarahidian la nivelul trapezului și sternocleidomastoidianului de partea opusă întoarcerii bărbiei, în timpul mișcărilor spasmodice.

Tremurăturile extremității cefalice n-au putut fi influențate pe cale stereotaxică în mod constant, ci numai sporadic, cu toate strădaniile de a folosi somatotopia nucleilor : ventrolateral, lateral posterior sau leziuni în calota mezencefalică etc.

Cel mai tenace a fost retrocolisul.

În unele cazuri am obținut rezultate foarte bune și în boala Westphal-Strümpel și în tremurăturile intenționale ale sclerozelor multiple, deși s-au dovedit cei mai fragili bolnavi; dar am avut și insuccese la astfel de bolnavi. În unele dischinezii postencefalitice am întîmpinat dificultăți de țintire a unor structuri deplasate în afară de hidrocefaliile interne, instalate pînă la operație, ce făceau hazardant reperajul anatomic și chiar pe cel fiziologic, explicînd insuccesele chirurgiei stereotaxice.

Un lucru este însă cert pentru toți cei care au operat stereotaxic dischinezii, că mișcările atetoide n-au putut fi influențate favorabil sau făcute să dispară. Ele s-au arătat cele mai tenace. N-au împiedicat însă pe pacienți să lucreze.

Tratamentul stereotaxic al dischineziilor

TABEL Nr.28

Leziuni terapeutice efectuate	Afecţiuni în care s-au efectuat operaţiile stereotaxice																				
	Coree Huntington	Hemicoreoatetoză	Dischinezie complexă	Maladie Wilson	Tremor intenţional şi atitudine după traumat. cran. cereb.	Spasme de torsiune	Coree dublă	Mişcări choreice după accident vascular	Distonie lenticulară bilaterală complexă	Dischinezie complexă după meningită tbc	B. Little	Pseudoscleroza Westphal Strümpel	Scleroză multiplă (tremor intenţional)	Tremor extrapiramidal după chist hidatic cerebral	Tremor intenţional prin atrofie olivopontocerebeloasă	Tremor involuntar al membrelor sup.	Dischinezie atipică bilaterală	Atetoză + hemiplegie spastică (sechelă vasculară)	Torticolis spasmodic simpt.	Choreoatetoză după meningoencefalită tbc
Unilaterală unifocală thalamică	1	4	—	1	3	2	—	1	1	1	—	1	—	1	1	1	—	—	—	2
Unilaterală unifocală pallidală	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
Unilaterală unifocală repetat thalamus	—	4(8)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—	—
Unilaterală bifocală thalamopallidală	1	6(10)	3	1	2	2	2	1	2(4)	—	2	1	—	—	—	1	—	1	2	—
Unilaterală bifocală repetat pallidul	—	1(2)	—	—	1(2)	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Unilaterală bifocală repetat thalamus şi palid în 2 şed,	—	2(5)	2	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Unilaterală bifocală repetat talamus şi palid în mai multe şedinţe	—	2(4)	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2(4)	—
Unilaterală bifocală repetat thalamus	—	1(4)	—	—	—	—	—	—	2(4)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Unilaterală trifocală thalamus palid + zona incertă	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bilateral bifocal thalamopallid, simetrică	—	—	2	—	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bilateral bifocal thalamopallid, de o parte, thalam, opus	—	—	1	—	—	2	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bilateral bifocal thalamopallid, de o parta, pallid opus	—	—	—	—	—	2	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bilateral unifocal thalam, în timpi diferiţi	—	—	1	—	—	2	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
TOTAL 92 cazuri	3	20	9	2	6	18	4	2	8	1	2	2	2	1	1	3	1	1	4	2
TOTAL 134 operaţii	3	37	13	2	7	27	6	2	15	1	2	2	2	1	1	3	1	1	6	2

( ) – număr de operaţii

Deosebit de refractară la leziunile stereotaxice ni s-a părut şi hipertonia. Mersul n-a putut fi influenţat în bine niciodată după leziunile stereotaxice. Chirurgia stereotaxică a avut efecte pozitive asupra mişcărilor membrelor superioare. Am întîlnit însă şi cazuri în care mişcările anormale ale unui membru toracic au dispărut definitiv de o parte, dar au apărut la membrul toracic de partea opusă.

Stereotaxia a făcut mult pentru aceşti bolnavi. Nădăjduim în detectarea căilor influxurilor anormale extrapiramidale pentru fiecare dischinezie, în parte, prin experienţa din ce în ce mai bogată a stereotaxiei în viitor, în parte, prin intermediul neurofiziologiei cu microelectrozi. Astfel interceptarea circuitelor patologice va putea fi mai selectiv aleasă.

Chirurgia stereotaxică s-a dovedit a fi cea mai puţin nocivă metodă de ameliorare a mişcărilor anormale, cu rezultate superioare, sechele minime şi indicaţii mai mari. Experienţa stereotaxică este din ce în ce mai mare, explorările fiziologice din ce în ce mai moderne, indicaţiile mai bine precizate, iar inconvenientele motorii, psihice etc., din ce în ce mai mici.

VII

TRATAMENTUL TORTICOLISULUI SPASMODIC

C. ARSENI

Torticolisul spasmodic este cunoscut drept consecința unei leziuni extrapiramidale mai mult sau mai puțin localizate. De aici reiese că torticolisul spasmodic poate fi pur, ca atare, poate fi o manifestare predominantă cu o asociație de alte discrete manifestări extrapiramidale sau poate fi un simptom în cadrul unui sindrom extrapiramidal, de unde și terapia variază. De asemenea, se știe că torticolisul spasmodic poate fi unica manifestare de sindrom extrapiramidal la început pentru ca ulterior, de obicei după cîțiva ani, să apară alte manifestări extrapiramidale. Vom pune pacientul cu torticolis spasmodic fără alte manifestări extrapiramidale să se aplece înainte și dacă nu are contractură lombară este aproape sigur că nu va evolua torticolisul spasmodic; dacă are contractură musculară lombară este sigur că în cîțiva ani vor apărea și alte manifestări extrapiramidale (semnul V. Dimitri).

Nici o manifestare de torticolis spasmodic nu se vindecă nechirurgical, este timp pierdut de a se încerca tratament conservator.

În cazul *torticolisului spusmodic pur* radicotomia anterioară $C_1 - C_3$ bilaterală asociată cu secțiunea spinalului intra- sau extracranian bilateral dă rezultate foarte bune. Nu există mortalitate postoperatorie. Amintim că numai retrocolisul este mediocru influențat.

În cazul *torticolisului spasmodic predominant* cu mici semne extrapiramidale se va face aceeași operație și dacă semnele extrapiramidale se accentuează se dă tratament conservator, iar dacă apar mișcări involuntare se va face un tratament stereotaxic adecvat.

Rezultatele în general sînt bune sau mediocre, depinde de evoluția bolii.

În cazul torticolisului spasmodic încadrat în marele sindrom extrapiramidal vor fi tratate stereotaxic bilateral manifestările extrapiramidale (torticolisul în general se influențează puțin — 0 — 50%) și apoi se va trata torticolisul prin radicotomie. Rezultatul torticolisului în aceste cazuri este bun, neplăcerile vin din partea celorlalte manifestări extrapiramidale.

BIBLIOGRAFIE

ARSENI, C., ȘANDOR, G. — *Zentrbl. Neurochir.*, 1960, 2, 91.
ARSENI, C., MARCOVICI, N. — *Rev. St. Med.*, 1949, 2, 3, 213.

VIII

TRATAMENTUL ADENOAMELOR HIPOFIZARE PRIN IMPLANTAREA DE IZOTOPI RADIOACTIVI PE CALE STEREOTAXICĂ

MIRCEA IACOB

Încă din 1909, Kanavel și din 1910, Hirsch recurg la calea sfenoidală de abord chirurgical al adenoamelor hipofizare, fiind mai puțin încărcată de riscuri. Procedeul a fost apoi extins de Cushing, în prima sa perioadă chirurgicală (din anul 1912) și susținut ulterior de Dott, pentru a fi repopularizat în lumea neurochirurgicală de G. Guiot, începînd cu anul 1957.

Hardy, din 1963, răspîndește metoda sub forma de microchirurgie selectivă, pe cale sfenoidală, folosind microscopul și controlul radiofluoroscopic televizat a poziției instrumentelor folosite, pentru extirparea numai a adenomului hipofizar și cruțînd glanda normală.

Necesitatea radioterapiei ca adjuvant al tratamentului chirurgical, pentru a împiedica recidivele tumorale, mai ales în acromegalie și ținînd seama de rezistența certă a hipofizei la radioterapia convențională, spre deosebire de celelalte structuri sensibile de vecinătate, a impus introducerea în practică a radioterapiei interstițiale („in situ‘‘) prin implantarea în hipofiză a izotopilor radioactivi.

Pentru a asigura o precizie a implantării de izotopi radioactivi intraselar, Talairach introduce tehnica stereotaxică, grație unui aparat de țintire perfecționat, în scopul opririi în evoluție a tumorilor radiosensibile hipofizare și al reducerii volumului tumoral.

Experiențele celor 20 de ani care s-au scurs de atunci, au precizat multe din necunoscutele oricărui început, fixînd dozele necesare, înlăturînd complicațiile tardive și incidentele posibile. Producînd o siderare (frenare) selectivă numai a țesutului patologic hipersecretant, izotopii radioactivi (gama emițători), asigură rezultate optime, chiar la bolnavi de peste 70 de ani. Ei nu impietează formațiunile sensibile de vecinătate, iar riscurile nu depășesc 1 – 2%.

Metoda stereotaxică (de țintire la locul dorit) e folosită și pentru amplasarea sondei de distrucție prin frig (criochirurgie), a electrodului de electrocoagulare sau termocoagulare sau pentru dirijarea fasciculului de particule grele de înaltă energie (Synchrocyclotron). Ea permite și puncția bioptică pe cale nazosfenoidală a tumorilor hipofizare, a tumorilor sfenoetmoidale, ca și golirea conținutului mucocelulelor sfenoidale, a chistelor craniofaringioamelor, descoperite fortuit.

Depistarea adenoamelor hipofizare la primele semne clinice de tipul : cefaleei, transpirațiilor nemotivate, amenoreei, prin cercetarea aspectului extremităților, prin controlul glicemiei, dozării hormonului de creștere, al hormonilor : tiroidian, suprarenalian, al funcției sexuale etc., prin examene oculare și prin radiografia șeii turcești, permit un tratament precoce.

Semnele clinice sînt variabile, în funcție de felul tumorii hipofizare, de stadiul evolutiv, de direcția de dezvoltare, de comprimarea formațiunilor de vecinătate.

Adesea se semnalează o discrepanță între semnele clinice foarte discrete și dezvoltarea impresionantă a unor adenoame hipofizare.

Simptomatologia oculară e funcție nu numai de rapiditatea evoluției adenomului, deci de posibilitatea de adaptare a nervilor optici, a chiasmei, la creșterea tumorii, ci și de lungimea nervilor optici, de direcția de dezvoltare a tumorii.

Interpretarea obiectivă a tulburărilor oculare necesită o testare instrumentală pentru aprecierea acuității vizuale, a strîmtorării cîmpului vizual sau conturării scotoamelor (la campimetrul Goldmann), a simțului cromatic, sau apariția paloarei papilare la examenul fundului de ochi.

Debutul hemianopsiei bitemporale prin ancoșă în cadranul superior al cîmpului vizual, ar fi mai precoce decît scăderea acuității vizuale și mai sensibil pentru a atrage atenția asupra adenomului. Pierderea impulsurilor colorate în jumătatea temporală a cîmpului vizual trebuie cercetată la orice examen amănunțit campimetric.

Hemianopsia bitemporală se completează ulterior cu compromiterea vederii centrale, apoi cu dispariția vederii în cîmpul nazal, cu apariția atrofiei optice, ce denotă vechimea compresiunii optice. După deficitul campimetric, adesea asimetric, predominînd de o parte și după atrofia optică unilaterală, se apreciază dezvoltarea adenomului, cu precădere unilateral, înaintea sau înapoia chiasmei, comprimînd fie bandeleta, fie nervul optic.

Dacă semnele oculare dau alarma asupra extensiei tumorale, ce împietează asupra chiasmei sau nervilor optici, nu trebuie depreciate nici semnele endocrine de insuficiență glandulară prin compresiunea produsă de dezvoltarea adenomului intraselar sau semne de atingere diencefalică sau de blocare a căilor de scurgere lichidiene (l.c.r.-ului).

În vederea stabilirii prezenței tumorilor hipofizare în șaua turcească și a modificărilor acesteia, funcție de direcția de dezvoltare a tumorii, se impun următoarele investigații neuroradiologice :

— radiografii de șa turcească, de ambele profile. Ele stabilesc dimensiunile șeii turcești în poziție standard, oferă amănunte asupra apofizelor clinoide și a fundului selar ;

— radiografia bazei craniului poate sesiza : distrugerea vîrfului stîncii temporalului, lărgirea găurii ovale, în extensiunile laterale, temporale, ale adenoamelor hipofizare ; modificarea (îngustarea) transparenței sinusului sfenoidal în invadările acestuia ;

— radiografia canalelor optice poate sesiza o eroziune osoasă, prin invadarea tumorii pe sub o apofiză clinoidă anterioară, a unui canal optic ;

— tomografiile hipocicloidă și laminografică a șeii turcești în plan frontal și sagital, completează cu amănunte contururile selare, sinusul sfenoidal, evidențiind zonele de osteoliză prin uzură (prăbușirea fundului selar, fără a fi mascat de fosa temporo-sfenoidală). Astfel se constată, de timpuriu, denivelările planșeului selar, revelatoare de erodări tumorale, înainte de a se produce mărirea globală a șeii. Se apreciază profunzimea sinusului sfenoidal și eventual mugurii adenomatoși ce proemină în cavum;

— cisternografia delimitează superior tumora hipofizară după aspectul ridicat al cisternelor pre- și retrochiasmatice (turtirea sau verticalizarea și deplasarea înapoi a cisternei interpedunculare, aplatisarea cisternei chiasmatice sau imagine de cupulă cu concavitatea anterioară și în jos) cînd cisternele nu sînt obstruate de tumoră. Obstrucția cisternelor poate fi revelaroare și de hidrocefalie ca o consecință a tumorii hipofizare;

— iodoventriculografia, prin umplerea recesusului suprachiasmatic a ventriculului III cu Dimer ,,X'', myodil, lipiodol ultrafluid, stabilește situația chiasmei optice și dezvoltarea superioară a tumorii, ridicînd și deformînd partea anterioară a ventriculului III, coarnele frontale ale ventriculilor laterali, în care produc ancoșe.

Tot astfel se descoperă coborîrea recesusului anterior al ventriculului III în șaua turcească și distensia acesteia, mimînd o tumoră hipofizară, în unele hidrocefalii.

— Arteriografia carotidiană prin deplasarea și deformarea porțiunii intracraniene a carotidei interne stabilește : dimensiunile laterale ale tumorii hipofizare (prin precizarea marginii mediale a sifonului carotidian). Arteriografia carotidiană sesizează expansiunea supraselară a tumorii hipofizare, prin deplasarea porțiunii supra-clinoidiene a carotidei și a cerebralelor anterioare ,,în dom''. Arteriografia carotidiană evidențiază expansiunile mari, subtemporale, subfrontale etc., delimitînd conturul tumoral. Se înlătură confuzia posibilă a adenomului hipofizar cu un anevrism intraselar. Arteriografia vertebrală sesizează împingerea către înapoi a trunchiului bazilar, în expansiuni tumorale retroselare;

— Angiografia cavernoasă retrogradă, prin injectarea venei angulare sau a venei jugulare, indică situarea sinusului cavernos (structură imediat laterală a șeii) și lățimea planșeului selar, în injectări bilaterale.

— Tomoencefalografia gazoasă fracționată determină : forma, volumul tumorii, sediul chiasmei, sediul diafragmului selar (domul tumoral) prin împingerea structurilor supraiacente ce pot fi vizualizate, adică a ventriculului III, a ventriculilor laterali (ridicarea părții anterioare a planșeului ventriculului III, sau lipsa de umplere a acesteia ; defect de umplere a ventriculilor laterali prin obstrucția găurii Monro).

Scintigrama cerebrală cu tecnețiu radioactiv și electroencefalograma pot decela adesea adenoamele gigante sau invadante, sub lobul temporal, sub lobul frontal, interhemisferic, intraventricular etc.

Pe lîngă precizarea diagnosticului de adenom hipofizar, prin investigațiile mai sus menționate, e necesar un reperaj precis în condiții stereotaxice a limitelor tumorale, a situației chiasmei optice, stabilindu-se calea de abord cea mai adecvată. Aceasta e funcție de dimensiunile adenomului, direcției de dezvoltare a tumorii, de situația și tulburările pricinuite structurilor limitrofe, deplasate, ce necesită uneori o decompresiune rapidă (a chiasmei, nervilor optici) sau o dezobstruare a găurii Monro etc.

E prețios a aprecia prin investigațiile de laborator activitatea hipofizei prin dozarea trofinelor. Indirect se constată evolutivitatea tumorală, compresiunea tumorii asupra țesutului normal hipofizar, eficiența tratamentului preconizat (radioterapia interstițială), eventual recidiva tumorală; se apreciază prognosticul.

Prin dozarea radioimunologică atît în ser cît și în plasmă, se evaluează hormonul de creștere marcat cu Iod 131. Se pare a fi cel mai credincios indiciu pentru evaluarea activității adenoamelor acidofile (acromegaliei).

Măsurarea eliminărilor de F.S.H., a L.H., a T.S.H. în urină, dozarea gonadotrofinelor (estrogeni și gonadostimuline), a ceto- și oxisteroizilor în urină și în plasmă, înainte și după injectarea de A.C.T.H., de metopiron, de insulină, apreciază secreția trofinelor hipofizare, după blocarea artificială a glandelor cu secreție internă periferice și solicitarea secreției hipofizare. Proba secreției de A.C.T.H. la metopiron și cercetarea cortizolului plasmatic și urinar, apreciază hipercorticismul.

Determinarea osmolarității în sînge și în urină, cercetează secreția de vasopresină, după 24 ore de privațiune hidrică.

Cercetarea fosforemiei anorganice, a ionogramei, a calcemiei, colesterolemiei, proba hiperglicemiei provocate, proba toleranței la glucoză, dozarea iodului proteic, studiul fixării Iodului 131, măsurarea iodocaptării la 3; 5 și 24 ore, sînt indici prețioși ai activității metabolice a hipofizei.

Făcînd abstracție de caracteristicile clinice, radiologice etc. ale fiecărui fel de adenom hipofizar, e necesar a menționa următoarele entități cu care s-ar putea confunda adenoamele hipofizare, dacă nu s-ar folosi investigațiile amintite.

Hidrocefalia internă, de naturi diverse, poate produce mărirea de volum a șeii turcești prin distensia exercitată de recesusul anterior al ventriculului III, care coboară în șa, mimînd o tumoră hipofizară, mai ales prin compresiunea glandei hipofize și hipopituitarismul secundar cu tot cortegiul simptomatologic.

Tumorile de fosă cerebrală posterioară, pe lîngă efectele hidrocefaliei prin obstrucția căilor de scurgere ale l.c.r.-ului și răsunetul asupra șeii și hipofizei, pot produce o liză prin uzură directă a dorsului selar, fracturarea și dispariția clinoidelor posterioare, prin hipertensiune intracraniană.

Anevrismele gigante de arteră comunicantă anterioară sau cerebrală anterioară se pot dezvolta în șaua turcească și produce o similitudine de semne clinice și radiologice.

Mucocelul sfenoidal, o tumoare sfenoidală, un cordom, cînd se dezvoltă către șaua turcească, inițial irită și ulterior comprimă hipofiza, producînd semne hipofizare.

Craniofaringioamele, în absența calcificărilor caracteristice intra- și supraselare, mai ales apărute la adult, mimează prin mărirea dimensiunilor selare, prin hipopituitarism, semne neurologice și oculare, un adenom gigant hipofizar.

Nu trebuie ignorată nici tumefierea fiziologică a hipofizei în timpul gravidității, semnele endocrine și oculare putînd duce la erori de diagnostic și tratamente regretabile.

Fără a mai menționa toate procedeele terapeutice chirurgicale ale adenoamelor hipofizare, avantajele și inconvenientele lor, ca și indicațiile, în funcție de forma clinică, radiologică, anatomo-patologică, ne vom rezuma numai la tratamentul radioterapic interstițial, prin implantarea de izotopi radioactivi pe cale stereotaxică.

El este indicat :

— tumorilor hipofizare cu dezvoltare inferioară, către sinusul sfenoidal, cu sau fără invadarea acestuia ;

— tumorilor hipofizare intraselare cu șa normală sau ușor mărită de volum, cu sau fără hiperactivitate endocrină, cu evoluție cronică ;

— tumorilor hipofizare cu început de extensie supraselară (deficit campimetric moderat) ;

— în acromegalia cu șa normală dar cu dinamism hormonal sever (evoluție endocrinometabolică peiorativă : slăbire, hipertensiune arterială, hipertireoză, poliartralgii, insuficiență cardiacă incipientă) ;

— în recidive tumorale hipofizare, după ablație chirurgicală, pe cale temporală sau subfrontală ;

— în tumori hipofizare gigante cu dezvoltare posterioară (retrochiasmatică) ce nu pot fi abordate pe cale chirurgicală clasică și nici pe cale sfenoidală, decît cu riscuri foarte mari ;

— în celelalte cazuri de tumori hipofizare, la bolnavi cu stare generală proastă, puțin rezistenți, vîrstnici, cu contraindicații de ordin medical pentru intervenții neurochirurgicale pe cale clasică (șocantă) sau sfenoidală.

Dacă se surprinde boala în faza endocrino-metabolică, sau tumorală precoce (dismorfism al extremităților, sau compresiune chiasmatică incipientă), metoda implantărilor stereotaxice de izotopi radioactivi suprimă evoluția peiorativă a bolii.

Implantările nu sînt eficiente în tumorile ce comprimă mult căile optice (lent sau rapid), în tumorile gigante hipofizare cu dezvoltare prechiasmatică, sau a celor în ceas de nisip (gîtuite în porțiunea medie) cu colet strîmt, în tumorile hipofizare dezvoltate subtemporal, subfrontal, lateral de trunchiul cerebral și nici pentru tumorile care după ce au invadat sinusul sfenoidal ies în faringe sau în nas.

Implantările cu izotopi radioactivi se fac sub neuroleptanalgezie, sau prin narcoză cu fluothan (halothan) și protoxid-oxigen, prin intubație orotraheală cu sondă flexometalică cu balonaș.

Aspirația secrețiilor bucofaringiene, a sîngelui scurs în orofaringe, a cloramfenicolului cu care s-a aseptizat sinusul sfenoidal, trebuie să preceadă dezumflarea balonașului sondei de intubație și scoaterea sondei de intubație.

Implantările de izotopi radioactivi (Au^{198}, Ir^{192}) în tumorile hipofizare, vizează distrugerea țesutului tumoral adenomatos, selectiv, cu păstrarea țesutului hipofizar normal prin radioterapie interstițială, pentru a nu impieta asupra celorlalte funcții hormonale, evitînd hipopituitarismul.

Ele implică o așezare precisă a surselor radioactive în interiorul șeii turcești sau adenomului hipofizar, pentru o iradiere uniformă, definitivă a țesutului tumoral. Acesta descrește rapid, supunînd la riscuri minime structurile nervoase vecine, diafragmul selar, spațiile subarahnoidiene, fundul și dorsul selar.

Pentru implantarea izotopilor radioactivi pe cale sfenoidală, intraselar, am folosit cadrul stereotaxic pentru hipofiză Talairach, în care se fixează capul bolnavului prin ventuze de cauciuc, după centraj riguros.

Ținînd seama de toleranța de 10 — 12 ori mai redusă a nervilor optici, chiasmei, nervilor oculomotori, a țesutului nervos diencefalic, decît a hipofizei, pentru o șa mult mărită de volum, e îngăduită o izodoză maximă de 4 000 — 4 400 rads de Au^{198}, în fire de lungimi între 5 și 10 mm, de 0,5 mm grosime și cu încărcătură nucleară de 20 — 22 mCi, repartizate în evantai în centrul șeii.

Pentru o acțiune prelungită a iradierii pe timp de 6 — 7 luni, se completează cu Ir^{192} în doze de 0,5 — 1 mCi, iradierea cu Aur.

Aerosolii cu antibiotice ale căilor nazale și ale faringelui cu cîteva zile înainte de operație, pun pe bolnav la adăpost de infecții cu punct de plecare căile nazale. Corticoterapia pre-, intra - și postoperatorie 100—200 mg pe zi, cu excepția cazurilor de diabet, pun la adăpost pe bolnav de o insuficiență dramatică de ordin hipofizar, deși radioterapia interstițială nu afectează țesutul hipofizar sănătos, pentru a produce o decompensare brutală hipofizară.

Corticoterapia e apoi diminuată treptat, pînă la suprimare, în decurs de o săptămînă, cu excepția cazurilor de hipopituitarism avansat ce trebuie compensat prin terapie de substituție.

Incidențele întîlnite intraoperator sînt rare.

Fistulele de l.c.r. survenite după implantările de izotopi în adenoame hipofizare sînt rarisime. Fundurile de sac subarahnoidiene perihipofizare, ce normal coboară în șa, fiind obstruate sau îndepărtate, ridicate, prin adenomul care produce și bombarea cortului hipofizei către chiasma optică.

Prevenirea efracției spațiilor subarahnoidiene cu canula de amplasare a izotopilor o asigură abordul șeii prin unghiul antero-inferior al ei. De asemenea, e de evitat plasarea izotopilor radioactivi în proximitatea cortului hipofizei iar închiderea șeii trebuie să fie cît mai scrupuloasă.

Am avut numai trei fistule de l.c.r. : două la sfîrșitul celei de-a 3-a săptămîni de la implantare, alta la 3 luni. Ele s-au oprit spontan în urma unor reacții meningitice ușoare, prin puncții lombare. Afectarea nervilor optici, a nervilor oculomotori, prin amplasarea prea laterală a firelor de aur sau iridiu sau afectarea chiasmei optice prin amplasarea lor prea înaltă, n-am observat-o la cazurile noastre, avînd grijă de a situa izotopii la cel puțin 5 mm sub sediul normal al diafragmului selar și la cel mult 6 — 7 mm de linia mediană. Ne-am ghidat în aprecierea lărgimii șeii după imaginea radiologică a tavanului sinusului sfenoidal și după imaginea celor două carotide interne și a sinusurilor cavernoase (cu ocazia reperajului angiografic).

Diabetul insipid poate surveni rapid după o amplasare prea posterioară în șaua turcească a izotopilor radioactivi sau datorită unei încărcături nucleare de peste 25 mC, a izotopilor. Aceștia pot afecta astfel sistemul supra-optico-hipofizar responsabil de secreția hormonilor antidiuretici, la nivelul nucleilor supraoptici și paraventriculari, a căror prelungiri axonice se află în tija pituitară și al căror receptacul e lobul posterior al hipofizei Adesea diabetul insipid e pasager.

Se preconizează : a se administra în prize nazale de 3—4 ori pe zi pudră de retrohipofiză, sau a se face pulverizări nazale cu lysină, vasopresină, sau injecții cu tanat de pitresină.

E bine a se asocia la tratamentul de mai sus clofibrat (atromid) și tegretol sau clorpropamidă și tegretol.

Nu s-au întîlnit după implantările de izotopi radioactivi insuficiențe suprarenale acute, hiperglicemii sau hipoglicemii, hemoragii digestive, edem pulmonar, tulburări de ritm, dereglări termice, tulburări de conștiență.

În caz de fistulă de l.c.r., se indică : implantarea de mușchi proaspăt prelevat și a unui nou șurub de oțel inoxidabil, după deșurubarea și aspirarea celui vechi.

Am practicat, însă, în cîteva cazuri cu succes abordul transseptonazal, al sinusului sfenoidal, pe cale chirurgicală O.R.L. și după ablația șurubului, am burat cu mușchi proaspăt tot sinusul sfenoidal bine chiuretat de mucoasă, sfîrșind intervenția prin meșarea strînsă a foselor nazale.

Ni s-a întîmplat într-un caz ca printr-un exces de înșurubare pentru astuparea orificiului fundului selar, să ne scape șurubul în șa. Cu toate că a fost lăsat pe loc, nu s-au înregistrat inconveniente, cu toată traumatizarea glandei ce a avut loc. Șaua fiind alteori decalcificată a permis căderea ulterioară a șurubului în sinusul sfenoidal fără a duce la realizarea unei fistule de l.c.r.

Recidiva se înregistrează în procent mult mai scăzut după implantările de izotopi radioactivi intraselar, decît în celelalte procedee chirurgicale pentru tumorile hipofizare. Ele survin în special în cazurile de adenoame gigante hipofizare sau în tumorile intraselare ce n-au putut fi iradiate suficient, fără riscuri din partea formațiunilor limitrofe. (Ex. : extensia tumorală către coanele nazale, extensia lateroselară pînă în fosa posterioară, extensie temporală sau frontală sau n-au putut fi iradiate corect din cauza unei dispoziții defectuoase a surselor radioactive).

Recidivele se trădează fie prin semne de hipertensiune intracraniană, fie prin agravarea semnelor oculare. Organizarea unui chist intratumoral sau a unei hemoragii în tumoră, precipită evoluția, dar și dezvoltarea unei porțiuni tumorale neiradiate poate fi incriminată (cazuri întîlnite și la Clinica de neurochirurgie București).

Înainte de a explora pe cale clasică un adenom hipofizar tratat prin implantarea de radioizotopi, se cade a ne gîndi la eventualitatea unei hidrocefalii preexistente intervenției stereotaxice, ce a apărut ca o consecință a tardivității tratamentului și obstrucției cisternelor perichiasmatice. E necesar a face în această eventualitate un drenaj ventriculo-cardiac.

În adenoamele cu ușoară extensie supraselară și deficit campimetric, la care deficitul se acentuează treptat, în lunile care urmează implantării de izotopi radioactivi, ca și în cazurile de recidivă tumorală după cîțiva ani, se recomandă calea de abord intracranian.

Investigațiile radiologice (tomoencefalografia fracționată, iodoventriculografia, arteriografia) și endocrine complete, ce stabilesc deficitul hipofizar și răsunetul asupra celorlalte glande endocrine, trebuie să preceadă abordul chirurgical la cer deschis pe cale subfrontală sau temporală.

În aceste cazuri e bine să se studieze anatomopatologic conținutul lojei hipofizare sau a expansiunii supraselare în care s-au implantat izotopi radioactivi, spre a concluziona asupra efectelor lor.

Am avut mortalitate postoperatorie redusă 2/60. Erau tumori gigante cu distrugere selară și expansiune latero- și retroselară pînă în fosa posterioară. Extensia către fosa posterioară, lateral de trunchiul cerebral n-a putut fi evidențiată prin investigațiile făcute (iodoventriculografia n-a fost concludentă). Tulburările vegetative pre-, intra- și postoperatorii au fost majore. Unul a decedat după 24 ore de la implantare.

Am obținut cu gamaterapia interstițială (implantările de izotopi radioactivi), cele mai bune rezultate în *adenoamele acidofile* (*acromegalie*).

Datorită formei lor circumscrise, ce a permis o implantare corectă uniformă, iar pe de altă parte datorită posibilităților de siderare completă, tumorală, au fost posibile aceste rezultate, urmărind atît obiectivul tumoral cît și pe cel endocrin. Este cunoscută tendința de recidivă a acestei tumori datorită unei hiperhormonemii somatotrope (dismorfie progresivă, tulburări cardiovasculare, diabet) în absența radioterapiei.

Prin metoda pe care o recomandăm și prin testele de laborator de care dispunem astăzi (dozarea hormonului de creștere), ne asigurăm că dacă hormonul de creștere în decurs de un an se normalizează, nu mai pot fi riscuri de recidivă.

Adenoamele cromofobe ar da și mai bune rezultate după radioterapia interstițială, dacă nu s-ar prezenta în forme gigante, neregulate, cu cele mai frecvente extensii retroselare. Aceste forme gigante retroselare — dezvoltate prepontin sau în ventriculul III etc., dau cea mai mare mortalitate prin operațiile neurochirurgicale clasice. Constituie mari dificultăți pentru determinarea formei și configurației spațiale a tumorii, în vederea unei implantări uniforme, eficiente și pentru a evita recidivele.

Calea sfenoidală trebuie combinată uneori cu calea transcerebrală pentru distribuția omogenă a izotopilor și deci a iradiației.

În afara investigațiilor neuroradiologice și scintigrafice ce pot indica dimensiunile masei tumorale și ale căror rezultate pot fi coroborate cu cele precedente, din cînd în cînd, nu putem diferenția în adenoamele cromofobe iradiate „in situ", cauza agravării tardive a bolnavului. Ea poate fi în egală măsură datorată creșterii tumorii rămase neiradiate dar și consecința iradierii hipotalamice sau pontine. Prin dozări hormonale, examene oculare, se instituie o terapie de substituție adecvată și o supraveghere periodică din 3 în 3 luni a bolnavilor operați.

Adenocarcinoamele hipofizare tratate de obicei prin radioterapie externă, cobaltoterapie, pot fi implantate cu izotopi radioactivi (gamaterapie interstițială) pentru a avea efecte directe asupra țesutului tumoral. Aceste implantări nu ridică probleme deosebite, mai ales datorită extensiei lor cu precădere la nivelul sinusului sfenoidal.

Cordomele sfenoidale — forma distructivă cea mai gravă, neputînd fi extirpate complet nici pe cale clasică neurochirurgicală nici pe cale chirurgicală transsfenoidală, se preconizează a fi implantate cu Au^{198} după procedeul Talairach, pe cale sfenoidală.

Bolnavii cu stare generală proastă și contraindicații de ordin medical pentru intervenții la cer deschis (pe cale clasică), cu *craniofaringioame*, beneficiază de golirea prin puncție transcerebrală, după reperaj neuroradiologic în condiții stereotaxice a pungii chistice. După golirea completă a conținutului chistic și introducerea în punga chistului a cîteva picături de lipiodol, se poate circumscrie partea cărnoasă a tumorii ce trebuie implantată în condiții stereotaxice cu 20 — 25 mCi aur radioactiv (2 fire de 5 mm lungime).

Golirea chistului craniofaringiomului se poate repeta, dacă chistul se reface.

Menționăm încercările unor autori de a injecta aur coloidal în punga chistică, pentru a evita refacerea conținutului chistic. Ele însă s-au dovedit ineficiente și încărcate de riscuri.

Eficacitatea implantărilor de radioizotopi pe cale stereotaxică în adenoame hipofizare sau disfuncții endocrinometabolice netumorale se testează variabil funcţie de patologia tumorală compresivă şi de răsunetul endocrin al stării pre- şi postimplantare, la diverse intervale de timp.

Natura adenomului, importanţa şi durata compresiunii asupra căilor optice, incidentele operatorii ce pot interveni, sînt factori principali de evaluare a succesului terapeutic.

Ameliorarea tulburărilor dismorfice ale părţilor moi ale feţei, mîinilor, picioarelor etc. în acromegalia nu prea avansată este evidentă. Ele suferă o resorbţie. Artralgiile dispar. Se atenuează şi dispare cefaleea.

Ameliorarea cîmpului vizual (la campimetrul Goldmann), ameliorarea aspectului fotografic al fundului de ochi, îmbunătăţirea acuităţii vizuale sînt revelatoare a eficienţei implantării izotopice intraselare pe cale stereotaxică.

Recuperabilitatea vizuală e legată de calitatea vascularizaţiei căilor optice şi ţine de vîrsta bolnavului, de importanţa compresiunii şi lungimea perioadei de compresiune a căilor optice etc. Ea are loc în primele 2 — 3 luni după implantare, cînd recuperabilitatea va fi totală, şi se va întinde pe mai multe luni, cînd recuperabilitatea va fi parţială.

Pentru evaluarea tulburărilor endocrine restante trebuie cercetate funcţiile tuturor glandelor endocrine influenţate de trofinele hipofizare. Trebuie studiate: metabolismul fosforului, calciului, glucozei, apei, electroliţilor.

Se consemnează reversibilitatea menstrelor, a potenţei sexuale.

Rezultatele consemnate mai sus ne ghidează: fie pentru aprecierea restabilirii funcţiei hipofizei comprimate de tumoare, fie în vederea stabilirii nevoilor unui tratament de substituţie (ex. al insuficienţei suprarenale acute, în adenoame cromofobe).

De regulă, hipopituitarismul ce poate surveni e incomplet şi bine suportat.

Apariţia diabetului, hipertensiunii arteriale, insuficienţei coronariene, tardiv, după operaţia pentru acromegalie, dovedesc eşecul implantării de izotopi radioactivi.

Totuşi, în acromegalie, cel mai credincios test de eficienţă terapeutică, din punct de vedere endocrin este dozarea radioimunologică a hormonului de creştere prin probe de stimulare: hiperglicemie, oboseală, perfuzii de arginină şi prin probe de frenare: ingestie de glucoză.

Valori ridicate ale STH de peste 10 ng/ml, după 6 luni de la implantare, indică ineficienţa terapeutică în acromegalie.

În adenoame cromofobe şi în acromegalie, glicemia crescută, scade de regulă. Dozarea ei de două ori pe zi, în primele zile după operaţie şi apoi zilnic în zilele ce urmează, evită apariţia vreunei crize de hipoglicemie. E necesar pentru aceasta a scădea treptat doza de insulină, funcţie de noua toleranţă a glucidelor. Bolnavii capătă o sensibilitate exagerată la insulină, adesea glicemia normalizîndu-se.

Corticoterapia intra- şi postoperator este de evitat în diabetele ce însoţesc adenoamele hipofizare, din pricina perturbărilor pe care le generează. Exoftalmia edematoasă, ca şi metabolismul bazal crescut, se normalizează. Uneori implantările de izotopi radioactivi în adenoamele hipofizare influenţează insuficient hipertensiunea arterială ca şi cardiotireoza, pentru care poate fi necesară tiroidectomia secundară.

Rezultatele asupra amenoreei de dată recentă au fost favorabile după radioterapia interstițială hipofizară, dar ineficiente în amenoreele și suferințele vechi. Androgenii scad la femei și hirsutismul lor e influențat în bine.

În 50% din cazuri se notează revenirea potenței sexuale.

Nu am avut cazuri de hipopituitarism prin necroza acută hipofizară, în urma implantărilor de aur, sau aur și iridiu în tumorile hipofizare. Dar n-am depășit doza de 22 — 24 mCi Au^{198}. Ne-am ferit a face implantări izotopice la cazurile ce fuseseră iradiate extern, de teama sumării efectelor radioterapiei interstițiale cu ale radioterapiei convenționale, mai ales asupra structurilor limitrofe: creier, nervi optici, chiasmă.

Nu am avut cazuri de diabet insipid.

Avantajele implantărilor de radioizotopi pe cale stereotaxică în adenoamele hipofizare constau în:

— mortalitate foarte redusă (2 — 3%) și riscuri minime, ce le comportă;

— indicațiile sînt cele mai largi din punct de vedere al vîrstei, al tarelor organice, al contraindicațiilor de ordin general, pentru o intervenție neurochirurgicală la cer deschis;

— complicațiile posibile sînt minime: necroze acute hipofizare, hemoragii intratumorale, pierderea vederii prin tracțiunea pe nervii optici, pe chiasmă, în timpul operațiilor pe cale clasică;

— posibilitatea de a preveni recidivele prin distrucție selectivă a celulelor tumorale grație radioterapiei interstițiale, fără a afecta formațiunile anatomice de vecinătate. Astfel se scurtează timpul de tratament, spre a nu mai vorbi de ineficiența tratamentului radioterapic, postoperator în serii repetate, de alopecie, de radionecroză tegumentară, dacă nu se folosește ciclocobaltoterapia;

— se evită formarea aderențelor postoperatorii, frecvente, în intervențiile pe calea clasică neurochirurgicală (la cer deschis) sau postradioterapie convențională, ce duc la hidrocefalii prin obstrucția cisternelor chiasmatice, intrapedunculare, la epilepsie;

— posibilitatea efectuării intervenției în doi timpi, espasați de 48 ore, este alt avantaj major. În primul timp se face golirea conținutului chistic al adenomului hipofizar pe cale stereotaxică sfenoidală prin aspirarea conținutului tumoral, pentru examen anatomopatologic și drenarea lojei hipofizare. În al doilea timp se face implantarea izotopilor radioactivi și închiderea șeii turcești cu mușchi proaspăt și șurub din oțel inoxidabil sau metacrilat de metil;

— se scad la minimum recidivele postoperatorii, ce ajung la 15% în intervențiile pe cale clasică, datorită imposibilității ablației țesutului tumoral așezat sub clinoidele anterioare, sub jugul sfenoidal, foarte dezvoltat, în acromegalii etc.;

— asigură o involuție selectivă a țesutului adenomatos, fără a afecta țesutul glandular sănătos și a necesita o terapie de substituție pentru hipopituitarismul postoperator.

Un inconvenient al metodei constă în pericolul de iradiere pe care bolnavul îl constituie pentru personalul medical, personalul mediu și inferior sanitar, pentru însoțitori și aparținători, datorită izotopilor radioactivi implantați intrahipofizar, ce emană radiații (gama). Acest fapt atrage obligativitatea de a fi izolat într-o încăpere tencuită cu limonită și prevăzută cu ușă blindată cu placă de plumb. Alte inconveniente sînt : imposibilitatea de a rezolva adenoamele hipofizare cu evoluția acută (cu scăderea vederii), care se precipită de la o zi la alta, adenoamele cu invadări extra- și supraselare sau latero-selare etc.

Gamaterapia interstițială realizează frenarea și necrozarea selectivă a celulelor tumorale adenomatoase, protejînd structurile nervoase de vecinătate.

Ea necesită o aparatură perfecționată, o acuratețã tehnică deosebită, o dozimetrie precisă, pe lîngă un reperaj stereotaxic precis al conturului și volumului tumorii hipofizare.

Cu această metodă trebuie început tratamentul adenoamelor hipofizare. Ea nu trebuie socotită ca ultimă resursă terapeutică, știut fiind că acțiunea radiațiilor gama e mai netă asupra celulelor în hiperfuncție decît asupra celulelor normale hipofizare.

În adenoamele hipofizare succesul terapeutic este în funcție de precocitatea depistării și tratării cazurilor avînd grijă a nu produce hipopituitarism — de teama recidivei.

Judecarea eficienței rezultatelor tumorilor hipofizare tratate prin radioterapie interstițială, grație implantărilor de izotopi radioactivi trebuie să se facă de abia la un an. În acest timp, în caz de acromegalie, hormonul de creștere se poate normaliza.

Eșecurile terapeutice aparțin adenoamelor cu expansiuni supraselare și lateroselare ignorate sau care n-au putut fi implantate corect.

BIBLIOGRAFIE

Aielet, J. — *Le concours médical, Paris*, 1970, 50, 8 639—8 648.
Berris, R. F. — *Arch. otolaryngol.*, 1967, 86, 3, 282 — 286.
Bonis, A. — *Neuro-chir.*, 1966, 12, 2, 125 — 128.
Bonis, A., Talairach, J., Szikla, G., Covello, L. — *Presse méd.*, 1965, 73, 9, 221 — 225.
Burn, J. M., Van — *Arch. otolaringol*, 1967, 86, 3, 260 — 268.
Conway, Foghludhe, Collens — *Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1969, 23, 48 — 59.
David, M., Weil, B., Pradat, P. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1962, 1, 69 — 76.
David, M., Constans, P., Lepoire, J. — *Anné. chir.*, 1956, 33, 9, 762 — 782.
Demailly, P. L., Guiot, G., Oproiu, A. — *Arch. Ophtalmol., Paris*, 1967, 27, 1, 5 — 34.
Goutelle, A., Lecuire, J., Haguenauer, J. H., Sasslos, G. — *Neuro-chir. (Paris)*, 196 , 15, 3, 173 — 180.
Guiot, G. — Adénomes hypophysaires, Masson, 1958.
Guiot, G. — *Presse Méd.*, 1970, 78, 5, 209 — 210.
Guiot, G., Bouche, J., Oproiu, A. — *Presse méd.*, 1967, 75, 1563 — 1568.
Guiot, G., Derome, P. — *Anné. Méd. Int.*, 1972, 123, 8 — 9, 703 — 712.
Guiot, G., Derome, P., Weslawski, J. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1971, 17, 1, 31 — 37.
Guiot, G., Oproiu, A., Hertzog, E., Fredy, D. — *Enciclopédie médico-chirurgicale, Paris*, 1967, 17340, 1 — 15.
Hardy, J,. Robert, F., Somma, M., Vezina, J. L. — *Neuro-chir.*, Masson, 1973, 19, suppl. 6, 226 — 235.
Iacob, M. — *Rev. San. Mil.*, 1965, 1, 45 — 51.
James, J. A. — *Acta neurochir.*, 1974, suppl. 21, 145 — 149.
Moris, L., Wylic, I. — *Acta neurochir.*, 1974, suppl. 21, 151 — 158.
Mundinger, F. — *Acta neurochir.*, 1974, suppl. 21, 161 — 176.
Raidall, R. — *J. Neurosurg.*, 1962, 1, 64 — 70.
Rang, R. — *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.*, 1964, 29, I — II.
Rang, R., Dasche, M., Paghio, D., Li Cin Way, Solomon, D. — *J.A.M.A.*, 1964, 181, 255 — 259.
Ray, B., Petterson, R. — *J. Neurosurg*, 1962, 1, 27 — 32.
Reyes-Obiveres, N. F. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1971, 17, 3, 209 — 215.

Schoisn, S. — *Presse méd.*, 1971, 13, 560 — 564.

Shenhin, H. A., Crowley, J. N. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1973, 36, 1 063 — 1 068.

Siegfried, J. — *Méd. et Hygiène*, 1964, 737 — 738.

Talairach, J. — Actualités endocrinologiques 4eme série, Paris, 1963, 169 — 176.

Talairach, J., Bonis, A., Szikla, Z., Schaub, G., Bancaud, J. Covello, L., Bordas-Ferrer, M.— Radionuclides applications in neurology and neurosurgery, Yen Wang, P. Paoletti, Ch. Thomas Publ., 1970, Sprinfield, Ill.

Talairach, J., Szikla, G., Bonis, A., Bancaud, J. — *Neuro-chir., Paris*, 1963, 9, 1, 21 — 28.

Talairach, J., Szikla, G., Tournoux, P., Bonis, A., Bancaud, J. — *Confin. neurol.*, 1962, 22, 204 — 213.

Tournoux, P. — Implantation stéréotaxique des isotopes radioactifs. Adénomes hypophysaires, Masson, 1958, 245 — 262.

Vedrenne, Szikla, Talairach — Proc. IV Int. Congress of Neuro-pathology, Münich, 1961, III, 234 — 238.

IX

HIPOFIZECTOMIA TOTALĂ ÎN CANCERELE DE SÎN CU METASTAZE OSTEOLITICE

MIRCEA IACOB

E o metodă terapeutică paleativă, menită să prelungească viața și să reducă suferința bolnavelor cu neoplasm de sîn, cu metastaze osteolitice în special. Constă în suprimarea hipofizei pentru dispariția efectelor directe stimulatorii ale acesteia asupra creșterii tumorilor, a secreției hormonilor de creștere și prolactinei și a efectelor hormonilor hipofizari (gonadotrofine și corticotrofine) pentru stimularea producerii de estrogeni.

A fost inițiată de Perrault în 1952 și de Luft și Olivecrona (1953). Metoda e rezervată bolnavelor cu stare generală relativ bună, cu metastaze osteolitice, cu cele mai variate localizări, cu invadări loco-regionale, ce depășesc limitele chirurgicale clasice (cît mai recent posibil), cu recidivee locale și ulcerații atone de sîn, cu invadări și ale sînului de partea cealaltă, cu dureri mari bilaterale intratabile, provocate de metastaze și cînd scontăm o supraviețuire ce depășește 3 — 4 luni, dar numai bolnavelor ce pot fi supravegheate medical îndeaproape și care sînt destul de pătrunse de necesitatea corticoterapiei postoperatorii, continue, fără pauze.

Scopul intervenției este: îmbunătățirea stării generale, redobîndirea apetitului, prelungirea duratei de viață între un an, un an și jumătate, amînarea intoxicației neoplazice, diminuarea metastazelor ganglionare și a edemului dureros al membrului superior.

Cele mai bune rezultate s-au obținut cînd intervenția a fost efectuată cît mai curînd după dezvoltarea primei metastaze osoase, mai ales la femei tinere, departe de perioada menopauzei sau după mai mulți ani după încetarea menstruației, sau cînd au trecut cel puțin doi ani între operația de ablația glandei mamare și apariția unei recidive locale.

Cînd rezultatele după ovariectomie, administrarea de androgeni sau inhibitori hipofizari (Ethonyl, Nortestosteron) au fost bune și după hipofizectomia totală vom avea rezultate bune.

Contraindicațiile hipofizectomiei le constituie: starea generală proastă, localizările (hepatice, cerebrale cu hipertensiune intracraniană, pulmonare difuze sau bilaterale, cu capacitate respiratorie scăzută, siderările măduvei osoase, anemie mare cu tulburări de coagulabilitate sanguină), compresiunile pelvine, peritoneale, bolnavele vîrstnice (de peste 65 — 70 ani), care suportă mai greu dezechilibrul brutal endocrin al unei hipofizectomii totale, dar și la tinere, boala rapid progresivă, cașexia, craza sanguină după radioterapie, metastaze osoase descoperite de mai bine de 1 — 2 ani.

Procedeul chirurgical cel mai puțin traumatizant și cel mai sigur, cu cît mai puține riscuri pentru bolnavele ce au suferit intervenții repetate, mutilante, e cel stereotaxic, cu ajutorul cadrului Talairach.

Înainte de operație se radiografiază tot scheletul, se investighează ficatul, pulmonul, creierul, rinichiul. Se cercetează formula sanguină, VSH, fosfataza alcalină, calcemia, calciuria, fosforemia, cortisolul seric, hormonul de creștere, fixarea iodului radioactiv, excreția urinară de foliculo-stimuline. Se face un reperaj angiografic al lărgimii șeii turcești (angiotomografii coronale, timpul venografiei frontale, pentru a afla situația sinusurilor cavernoase).

Metoda clasică chirurgicală, de abord subfrontal (temporal la cer deschis e grevată de riscuri și de o mortalitate care nu e neglijabilă (10%), mai ales pentru vîrstnice, pentru tarate, cu metastaze osteolitice multiple. Dar cînd chiasma optică e scurtă, anterioară, e chiar dificil de efectuat, fie că e vorba de secțiunea tijei pituitare, fie de ablația hipofizei prin chiuretare. Chiuretarea hipofizei întîmpină greutăți tehnice prin obstacole ce se interpun și sub care rămîne țesut hipofizar (clinoidele anterioare mai dezvoltate, tuberculul selar, nervii optici). Revascularizarea bontului după secțiunea tijei hipofizare necesită repetarea după un interval de timp a tehnicii de secțiune a tijei hipofizare, chiar cînd se interpune o foiță de tantal între bont și hipofiză. Calea transetmoido-nazală poate fi adesea incompletă, laborioasă și încărcată de riscul fistulelor de l.c.r., prin fenestrare largă. E practicată de ORL-iști. Calea nazosfenoidală fie că este făcută cu ochiul liber, fie cu amplificator de luminozitate, sau sub ecran de televiziune, de către ORL-iști și neurochirurgi, expune la fistule de l.c.r. și meningite secundare.

Cît despre radioterapia externă (convențională) pentru distrugerea hipofizei, pe lîngă faptul că nu-i posibil un centraj suficient de precis, prezintă riscul de radionecroză a structurilor cerebrale vecine, hipofiza fiind de 12 ori mai rezistentă la razele „X” decît acestea.

Distrucția hipofizei cu o sursă de protoni, dirijați stereotaxic, ce trebuie să se epuizeze la țintă, pe o arie redusă, deși provoacă cea mai mică morbiditate și nu necesită decît o singură ședință, implică o instalație accesibilă numai cîtorva locuri pe glob. Dintre complicațiile ce pot surveni mai frecvent și sînt demne de menționat sînt fistulele de l.c.r. Cele precoce se datoresc perforației diafragmului selar sau a fundurilor de sac subarahnoidiene perihipofizare, ce coboară în șa. Cele tardive se explică prin necroze ale fundului sau ale diafragmului selar prin iradiere interstițială cu surse radioactive (izotopi) așezați prea înalt în proximitatea cortului hipofizar sau așezate sub periostul fundului selar.

Rarisim pot surveni atingeri ale căilor optice sau oculomotorii, printr-o poziție prea înaltă a așezării surselor radioactive, prin folosirea izotopilor de Y^{90} prea lungi (5 mm lungime), sau prin lezări ale sinusurilor cavernoase, în poziția prea laterală a surselor radioactive.

Complicațiile de mai sus pot fi înlăturate printr-o țintire riguroasă, ținînd seama de inserția diafragmului selar, puțin mai jos de tuberculul selar, de spațiile subarahnoidiene ce coboară în șaua turcească, de dimensiunile șeii turcești, prin implantare de fragmente inactive de oxid de ytriu de reper, la cele 4 puncte cardinale ale șeii. Se evită cauzele favorizante ale fistulelor de l.c.r. Pătrunderea aerului intra- sau supraselar atestă dintru început efracțiunea spațiilor subarahnoidiene. Aseptizarea sinusului sfenoidal cu soluție de clorocid injectabil, Bacitracină, soframicină, înainte de perforarea planșeului selar și pulverizările sau aerosolii de clorocid pe orificiile nazale și faringiene postoperator, previn infectarea țesutului hipofizar ce va fi distrus de izotopii de Y^{90} (în jurul cărora pe 3 — 4 mm se va instala o necroză completă). Meningitele survenite se tratează prin puncții lombare evacuatoare și antibioterapie specifică microbismului, potrivit antibiogramei.

Pentru închiderea secundară a fistulelor, repunerea cadrului de stereotaxie în poziția operației precedente (fapt posibil prin compararea filmelor pe care se consemnează orice gest chirurgical), deșurubarea și aspirația șurubului, reimplantarea de mușchi proaspăt, prelevat extemporaneu de la coapsa bolnavului și reînchiderea orificiului selar cu alt șurub de oțel inoxidabil, se impun.

Incidentele operatorii specifice metastazelor osteolitice sînt : fracturile patologice ale coloanei cervicale la extensia capului bolnavei cu ocazia intubației și fracturile oaselor lungi, la urcarea neatentă pe masa de operație sau așezarea bolnavei pe brancard și apoi în pat. Incidentele respiratorii prin pleurezie importantă, limfangită peribronșică, implică sesizarea lor la vreme și golirea exsudatului preoperator. Incidente endocrine de tip : insuficiență suprarenală trădată prin astenie, anorexie, grețuri, vărsături, stare proastă, subfebrilitate, se remediază prin corticoterapie permanentă în doză suficientă (mărind doza de cortizon).

Diabetul insipid e un incident frecvent, denotînd insuficiența hipotalamo-hipofizară ce are loc sigur în hipofizectomiile totale; e ușor remediabil prin extracte de hipofiză posterioară sub formă de injecții sau pulbere, ce trebuie prizată pe nas.

TRATAMENTUL HORMONAL

Corticoterapia premergătoare operației e continuată intra- și postoperator sub formă injectabilă (300 mg pe zi) din care se scad zilnic 25 mg pînă ce ajunge la 15 — 25 mg (pe zi), ce va fi menținută ca o necesitate absolută tot restul vieții.

Mixedemul postoperator nu este obligatoriu, dar cînd apare, poate fi ușor corectat cu tiroton 0,10 g pe zi, pentru o perioadă de 1 — 2 luni. A se ține seama că e antagonist cu corticoterapia.

Pentru că hipofizectomia scade rezistența la șoc prin absența hormonilor : titreotrop, corticotrop, somatotrop, ACTH, insuficiența proceselor metabolice și de apărare la acțiunile nocive etc., cît timp durează un stres se mărește doza curentă de cortizon la dublu și se administrează antibiotice, ori de cîte ori survine vreo infecție.

Asupra succesului hipofizectomiei ne putem pronunța treptat, în zilele și lunile care urmează operației : dispar durerile, se recalcifică metastazele osoase, nu mai apar altele noi, au loc ameliorări locoregionale ale cancerelor recidivate local sau apărute bilateral, inoperabile, starea generală se îmbunătățește, iar viața se prelungește pînă la un an sau un an și jumătate.

Examenele de laborator efectuate la 3 luni de la hipofizectomie pot aprecia gradul de distrucție hipofizară după insuficiențele ce le atrage. Se pot cerceta : eliminările de F.S.H., frotiul vaginal, iodocaptarea, eliminările de 17O HCSH, secreția de ACTH (test Thorn, testul la metopiron), dozarea hormonului de creștere, răspunsul hormonului de creștere la hipoglicemia insulinică, calciuia, fosforemia, glicemia provocată, metabolismul bazal, colesterolul seric etc.

Prognosticul e în funcție de starea generală bună a pacientei. Rapiditatea evoluției, vîrsta, răspunsurile la celelalte manevre chirurgicale (ovariectomie), la tratament hormonal. Prognosticul e direct proporțional după hipofizectomie cu lungimea intervalului liber de la operația cancerului de sîn pînă la apariția metastazelor osoase sau cutanate (mai bun la metastazarea după 5 ani).

Prognosticul vital îndelungat e mai favorabil în localizările metastatice osoase pure, la femeile mai în vîrstă.

Hipofizectomia trebuie rezervată bolnavelor ce-și dau seama de necesitatea supravegherii medicale strînse, pentru tulburarea de echilibru endocrin ce o produce, pentru corecțiile ce trebuie aplicate din cînd în cînd, în funcție de insuficiențele mai pronunțate ce se instalează.

Hipofizectomia totală, pe cale stereotaxică, prin Y^{90}, oferă o certitudine absolută a respectării structurilor din jurul șeii turcești, cu minimum traumatism operator pentru bolnave, adesea cu posibilități scăzute de a rezista la un stres chirurgical la cer deschis.

Hipofizectomia incompletă (distrucția insuficientă) ar explica eșecurile terapeutice pe care unii le-ar atribui în hipofizectomiile totale persistenței unor hipofize faringiene. Pentru că sînt și hipofizectomii incomplete cu rezultate spectaculare, explicația ar fi : distrugerea completă a antehipofizei, mai degrabă decît prin blocarea posthipofizei, modificarea metabolismului apei și a edemului peritumoral.

Forrest și colaboratorii stabilesc că hipofizectomia are efecte benefice cînd toate leziunile metastatice regresează, cînd simptomatologia se remite. Hipofizectomia constituie un eșec cînd toate leziunile progresează. Rezultatele hipofizectomiilor ar fi inconstante cînd unele leziuni se ameliorează pe cînd altele rămîn pe loc.

Experiența Clinicii de neurochirurgie din București în domeniul hipofizectomiei totale pentru cancerul de sîn a confirmat multe din aserțiunile celorlalți autori și anume :

— că nu trebuie să considerăm hipofizectomia ca ultimă resursă terapeutică pentru recidivele locale cutanate sau metastazele osteolitice. Ea trebuie întrevăzută de timpuriu, cît starea generală e bună, fără a pierde timpul cu un tratament endocrin, radioterapie, citostatice ;

— că după hipofizectomia totală dispar imediat sau aproape imediat durerile, se recalcifică metastazele osteolitice (se oprește fuga calciului din organism) cel puțin pentru primele 6 — 9 luni de la operație ;

— că are loc după hipofizectomie o izbitoare ameliorare a stării generale ;

— că e necesară castrarea (ovariectomia) femeilor în perioada de activitate genitală sau la 2 — 3 ani după menopauză, înainte de efectuarea hipofizectomiei totale ;

siunile șeii turcești, prin implantare de fragmente inactive de oxid de ytriu de reper, la cele 4 puncte cardinale ale șeii. Se evită cauzele favorizante ale fistulelor de l.c.r. Pătrunderea aerului intra- sau supraselar atestă dintru început efracțiunea spațiilor subarahnoidiene. Aseptizarea sinusului sfenoidal cu soluție de clorocid injectabil, Bacitracină, soframicină, înainte de perforarea planșeului selar și pulverizările sau aerosolii de clorocid pe orificiile nazale și faringiene postoperator, previn infectarea țesutului hipofizar ce va fi distrus de izotopii de Y^{90} (în jurul cărora pe 3 — 4 mm se va instala o necroză completă). Meningitele survenite se tratează prin puncții lombare evacuatoare și antibioterapie specifică microbismului, potrivit antibiogramei.

Pentru închiderea secundară a fistulelor, repunerea cadrului de stereotaxie în poziția operației precedente (fapt posibil prin compararea filmelor pe care se consemnează orice gest chirurgical), deșurubarea și aspirația șurubului, reimplantarea de mușchi proaspăt, prelevat extemporaneu de la coapsa bolnavului și reînchiderea orificiului selar cu alt șurub de oțel inoxidabil, se impun.

Incidentele operatorii specifice metastazelor osteolitice sînt : fracturile patologice ale coloanei cervicale la extensia capului bolnavei cu ocazia intubației și fracturile oaselor lungi, la urcarea neatentă pe masa de operație sau așezarea bolnavei pe brancard și apoi în pat. Incidentele respiratorii prin pleurezie importantă, limfangită peribronșică, implică sesizarea lor la vreme și golirea exsudatului preoperator. Incidente endocrine de tip : insuficiență suprarenală trădată prin astenie, anorexie, grețuri, vărsături, stare proastă, subfebrilitate, se remediază prin corticoterapie permanentă în doză suficientă (mărind doza de cortizon).

Diabetul insipid e un incident frecvent, denotînd insuficiența hipotalamo-hipofizară ce are loc sigur în hipofizectomiile totale ; e ușor remediabil prin extracte de hipofiză posterioară sub formă de injecții sau pulbere, ce trebuie prizată pe nas.

TRATAMENTUL HORMONAL

Corticoterapia premergătoare operației e continuată intra- și postoperator sub formă injectabilă (300 mg pe zi) din care se scad zilnic 25 mg pînă ce ajunge la 15 — 25 mg (pe zi), ce va fi menținută ca o necesitate absolută tot restul vieții.

Mixedemul postoperator nu este obligatoriu, dar cînd apare, poate fi ușor corectat cu tiroton 0,10 g pe zi, pentru o perioadă de 1 — 2 luni. A se ține seama că e antagonist cu corticoterapia.

Pentru că hipofizectomia scade rezistența la șoc prin absența hormonilor : titreotrop, corticotrop, somatotrop, ACTH, insuficiența proceselor metabolice și de apărare la acțiunile nocive etc., cît timp durează un stres se mărește doza curentă de cortizon la dublu și se administrează antibiotice, ori de cîte ori survine vreo infecție.

Asupra succesului hipofizectomiei ne putem pronunța treptat, în zilele și lunile care urmează operației : dispar durerile, se recalcifică metastazele osoase, nu mai apar altele noi, au loc ameliorări locoregionale ale cancerelor recidivate local sau apărute bilateral, inoperabile, starea generală se îmbunătățește, iar viața se prelungește pînă la un an sau un an și jumătate.

Examenele de laborator efectuate la 3 luni de la hipofizectomie pot aprecia gradul de distrucție hipofizară după insuficiențele ce le atrage. Se pot cerceta : eliminările de F.S.H., frotiul vaginal, iodocaptarea, eliminările de 17O HCSH, secreția de ACTH (test Thorn, testul la metopiron), dozarea hormonului de creștere, răspunsul hormonului de creștere la hipoglicemia insulinică, calciuia, fosforemia, glicemia provocată, metabolismul bazal, colesterolul seric etc.

Prognosticul e în funcție de starea generală bună a pacientei. Rapiditatea evoluției, vîrsta, răspunsurile la celelalte manevre chirurgicale (ovariectomie), la tratament hormonal. Prognosticul e direct proporțional după hipofizectomie cu lungimea intervalului liber de la operația cancerului de sîn pînă la apariția metastazelor osoase sau cutanate (mai bun la metastazarea după 5 ani).

Prognosticul vital îndelungat e mai favorabil în localizările metastatice osoase pure, la femeile mai în vîrstă.

Hipofizectomia trebuie rezervată bolnavelor ce-și dau seama de necesitatea supravegherii medicale strînse, pentru tulburarea de echilibru endocrin ce o produce, pentru corecțiile ce trebuie aplicate din cînd în cînd, în funcție de insuficiențele mai pronunțate ce se instalează.

Hipofizectomia totală, pe cale stereotaxică, prin Y^{90}, oferă o certitudine absolută a respectării structurilor din jurul șeii turcești, cu minimum traumatism operator pentru bolnave, adesea cu posibilități scăzute de a rezista la un stres chirurgical la cer deschis.

Hipofizectomia incompletă (distrucția insuficientă) ar explica eșecurile terapeutice pe care unii le-ar atribui în hipofizectomiile totale persistenței unor hipofize faringiene. Pentru că sînt și hipofizectomii incomplete cu rezultate spectaculare, explicația ar fi : distrugerea completă a antehipofizei, mai degrabă decît prin blocarea posthipofizei, modificarea metabolismului apei și a edemului peritumoral.

Forrest și colaboratorii stabilesc că hipofizectomia are efecte benefice cînd toate leziunile metastatice regresează, cînd simptomatologia se remite. Hipofizectomia constituie un eșec cînd toate leziunile progresează. Rezultatele hipofizectomiilor ar fi inconstante cînd unele leziuni se ameliorează pe cînd altele rămîn pe loc.

Experiența Clinicii de neurochirurgie din București în domeniul hipofizectomiei totale pentru cancerul de sîn a confirmat multe din aserțiunile celorlalți autori și anume :

— că nu trebuie să considerăm hipofizectomia ca ultimă resursă terapeutică pentru recidivele locale cutanate sau metastazele osteolitice. Ea trebuie întrevăzută de timpuriu, cît starea generală e bună, fără a pierde timpul cu un tratament endocrin, radioterapie, citostatice ;

— că după hipofizectomia totală dispar imediat sau aproape imediat durerile, se recalcifică metastazele osteolitice (se oprește fuga calciului din organism) cel puțin pentru primele 6 — 9 luni de la operație ;

— că are loc după hipofizectomie o izbitoare ameliorare a stării generale ;

— că e necesară castrarea (ovariectomia) femeilor în perioada de activitate genitală sau la 2 — 3 ani după menopauză, înainte de efectuarea hipofizectomiei totale ;

— hipofizectomia totală oferă o vindecare sigură a ulcerației locale, o reducere a dimensiunilor schirului (a volumului tumorii), a metastazelor și la celălalt sîn. Rezultatele în acele forme cu evoluție mai redusă sînt cele mai durabile (chiar pînă la 2 ani);

— hipofizectomia totală e mai eficace decît castrația, sau suprarenalectomia, în special la femei, înainte de menopauză;

— eficiența acestei operații asupra pleureziilor neoplazice este dovedită (exsudatul pleural nu se mai reface).

Am înregistrat și eșecuri (supraviețuire sub 6 luni după hipofizectomie) la bolnave după menopauză, în forme poliviscerale, apărute la scurt interval după descoperirea cancerului (sub un an).

Cînd hipofizectomia totală și corticoterapia nu mai pot ține în frîu metastazarea, sau dezvoltarea metastazelor preexistente, ceea ce se întîmplă la aproximativ 8 — 12 luni de la hipofizectomie, primele metastaze ce apar sînt în bazin.

Am avut o fistulă de l.c.r. prin erodare metastatică latero- și retroselară, preexistentă hipofizectomiei.

Metastazele cerebrale (parenchimatoase pure), la scurt interval de la însămînțare în creier, dau semne de hipertensiune intracraniană, ceea ce denotă cel mult o supraviețuire de 3 luni. Intervenția neurochirurgicală (de ablație a metastazelor) este ineficientă, diseminările fiind multiple. Singura hipofizectomie efectuată pentru o presupusă metastază unică cerebrală, pe lîngă multe metastaze osteolitice generalizate, a murit după 2 luni cu semne de hipertensiune intracraniană.

Reapariția durerilor accentuate, lateralizate de o parte a corpului trebuie curmate prin cordotomie, deși scade posibilitățile de apărare ale organismului (imunitatea). Durerile bilaterale din bazin pot fi suprimate prin alcoolizare Dogliotti-Horax, uneori cu prețul unor tulburări sfincteriene pasagere.

Cînd intoxicația neoplazică, anorexia și înrăutățirea stării generale își fac apariția, se va recurge la Sintalgon, Fortral, Dipidolor, Stazepin sau la morfină. Supraviețuirea în cazurile noastre nu a depășit un an și jumătate, chiar pentru cazurile de însămînțări osoase surprinse în faza preradiologică (decelată fortuit chirurgical) cu ocazia unei explorări pentru sindrom radicular compresiv L_4 stg.

Deși corticoterapia și hipofizectomia au fost aceleași pentru toate bolnavele hipofizectomizate, evoluția lor a fost felurită de la caz la caz. Răspunsul diferențiat e funcție de stadiul la care s-a făcut hipofizectomia, de metastazele hepatice, pulmonare, cerebrale, asociate, de rapiditatea evoluției cazurilor, de imunitatea care se stabilește la unele bolnave. N-am observat nici un fel de încetinire a evoluției inexorabile către exitus prin administrarea de citostatice, fosfor radioactiv, testosteron cîte 50 mg pe zi timp de 40 zile.

Socotim că chiar dacă hormonoterapia, radioterapia și castrația femeilor tinere sînt eficiente, hipofizectomia totală este o achiziție terapeutică fără egal, prin dispariția durerilor, prin stagnarea evoluției metastazelor osteolitice, prin regresia invadărilor cutanate și a schirului inoperabil, prin recalcifierea metastazelor osteolitice, consolidarea fracturilor, normalizarea eliminării calciului pe cale urinară, diminuarea metastazelor ganglionare, a edemului membrului superior, dispariția metastazelor pulmonare etc.

Nu trebuie trase concluzii pripite, luînd drept efect terapeutic al cutărui sau cutărui procedeu pentru stagnarea metastazelor neoplasmului de sîn — coincidențele aplicării acestui tratament cu perioada de acalmie sau o perioadă mai puțin zgomotoasă cum se întîmplă în sindromul cerebro-metastatic ce evoluează în două pusee (de însămînțare și apoi cel de creștere a metastazelor din creier).

Hipofizectomiile totale, pe cale stereotaxică, cu prețul unui stres minim și riscuri reduse asigură o supraviețuire de peste un an neoplasmelor de sîn cu metastaze osteolitice cutanate, de apariție tîrzie, la care ooforectomia și adrenectomia au dat rezultate bune, datorită unei selecții judicioase.

HIPOFIZECTOMIA STEREOTAXICĂ ÎN CANCERELE DE PROSTATĂ CU DISEMINĂRI OSOASE

Pacienții cu carcinoame de prostată operate și recidivate sau neoperate, la care castrarea și tratamentul cu estrogeni și chiar suprarenalectomie au fost depășite și s-au produs diseminări osoase (de obicei condensante) și dureri intratabile, pot beneficia de hipofizectomie stereotaxică. Hormonul de creștere, prolactina și hormonul de luteinizare au rol favorabil în evoluția carcinomului prostatic.

Fie prin microchirurgie transetmo-sfenoidală (Hardy), fie prin criochirurgie, sau prin implantarea izotopică (Y^{90}) pentru distrugerea hipofizei anterioare, s-au obținut peste 50% rezultate foarte bune, prin înlăturarea hormonilor hipofizari, ce favorizează evoluția cancerului ca și stimulinele suprarenale.

Durerile au cedat în primele 4 zile. S-au obținut remisii subiective și obiective (edemul locoregional), revenirea senzației de bine, a apetitului. Fosfataza acidă și alcalină au scăzut în ser, bolnavii au crescut în greutate, anemia s-a redus, a crescut hematocritul. S-a dublat supraviețuirea. Eficiența hipofizectomiei o atestă absența hormonului de creștere în ser, prin hipoglicemia redusă de administrarea de insulină pentru eliberarea de către hipofiza anterioară a hormonului de creștere — ceea ce denotă distrucția totală funcțională a adenohipofizei.

BIBLIOGRAFIE

Aillet, J. — *Le concours médical*, 1970, 50, 8 639 — 8 648.

Beau, J. Le — Hypophysectomie, G. Doin, 1960.

Berris, R. F. — *Arch. otolaryngol.*, 1967, 86, 3, 282 — 286.

Bonis, A, Covello, L. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1966, 12, 2, 121 — 126.

Burn, J. Van — *Arch. otolaryngol.*, 1967, 86, 3, 237 — 240.

David, M., Constans, J., Szikla, G. — *Anales de chirurgie*, 1969, 9 — 10, 216 — 226.

Forrest, A. P. M., Roberts, M. M., Stewart, H. I. — *Acta neurochir.*, 1974, suppl. 21, 137 — 143.

Iacob, M., Hipofiza și chirurgia — *Rev. San. Mil.*, 1965, 1, 45 — 59.

X

FRENĂRILE HIPOFIZEI ANTERIOARE PE CALE STEREOTAXICA ÎN RETINOPATIILE DIABETICE

MIRCEA IACOB

Dacă tratamentele moderne ale diabetului zaharat au reușit să prelungească viața bolnavilor, au crescut în schimb numărul accidentelor grave vasculare cerebrale, renale și periferice, de cauză diabetică.

Dintre accidentele tardive oculare, ne ocupăm de retinopatia diabetică, complicație vasculară gravă. Ea survine de obicei la cei ce nu și-au controlat (stăpînit) insuficiența pancreatică — diabetul zaharat — de la debut și duce la cecitate în 70 — 75% din cazuri, după 20 — 25 ani de diabet și la cel mult 5 ani de la apariția retinopatiei diabetice (Caird-Garret).

Retinopatia diabetică în țările civilizate e cauză de orbire în 7 — 15% din numărul orbilor. Retinopatia proliferativă a diabetului juvenil duce la orbire în 35 — 55% din cazuri.

Deși descoperirea rolului diabetogen al hipofizei anterioare datează din 1930, pe baza fenomenului Houssay (ameliorarea diabetului animalelor pancreatectomizate după hipofizectomie), încercările de tratament a complicațiilor oculare ale diabetului, prin hipofizectomie, au început cu multă prudență în 1934 (Puech).

Relatarea lui Paulsen (1953) privitoare la o pacientă cu retinopatie diabetică ce a făcut *postpartum* o necroză selectivă de lob anterior al hipofizei, cu sindrom Sheehan și s-a vindecat de retinopatie diabetică, a trezit ideea hipofizectomiei terapeutice la om. Hipofizectomia deliberată a fost extinsă de Luft și Olivecrona din 1953, după intrarea în terapeutică a cortizonului, pentru a controla hipoadrenalismul ce ar rezulta după hipofizectomie.

Metoda a căpătat din ce în ce mai mulți adepți, încurajați de succesele hipopituitarismului rezultat după hipofizectomiile totale, după secțiunea joasă a tijei pituitare și după hipofizectomiile anterioare selective. S-au obținut efecte favorabile asupra retinopatiei diabetice și anume : ameliorarea vederii prin reducerea și dispariția edemului retinian, oprirea și resorbția hemoragiilor retiniene și preretiniene, clarificarea vitrosului, prevenirea sau oprirea procesului de neovascularită și a proliferărilor fibroase. S-au mai remarcat : o influență bună asupra nefropatiei diabetice și posibilitatea de a se stăpîni diabetul (se reduc nevoile de insulină cu 35 — 40%).

Precizia conferită de stereotaxie (Talairach, 1954) și relativa inocuitate a implantării de izotopi radioactivi emițători de radiații gama : aur, iridiu, pentru frenarea selectivă a hipofizei anterioare, au impulsionat și încurajat pe clinicieni printr-o cît mai redusă mortalitate și cît mai puține riscuri. Blocajul progresiv și izolat al secreției hormonului de creștere permite indicații mai puțin restrictive în retinopatia diabetică decît oricare altă metodă neurochirurgicală.

De atunci s-au folosit mai multe căi de abord și multiple procedee de distrugere totală sau selectivă a hipofizei anterioare.

Congresele de la Toronto (1966), Warrenton (S.U.A.), 1968) și Paris (1974) au stabilit stadiile evolutive ale retinopatiei diabetice, indicațiile și contraindicațiile frenărilor hipofizare pentru tratarea acestei afecțiuni.

Afectarea pluriviscerală și complicațiile vasculare ale diabeticilor au pus în derută pe fiziologii ce căutau o rezolvare unică a acestei atingeri plurisistemice. E vorba de acele retinopatii ce evoluează în cîțiva ani spre forme maligne.

Constatîndu-se asocierea frecventă a celor două determinări diabetice : retinopatia și nefropatia, cu hipertrofia medulosuprarenalei, s-a atribuit acesteia responsabilitatea producerii celor două afectări grave diabetice. Hipertrofia medulosuprarenalei s-ar produce sub impulsul adrenotrofinei secretate de hipofiza anterioară. Astfel s-a conchis că frenarea hipofizei anterioare ar duce la ameliorarea proceselor retinopatiei diabetice în primul rînd și al nefropatiei în mod secundar. Și anatomopatologic ar exista o similitudine de aspecte ale sindromului Kümmelstiel-Wilson (afectarea renală) și microanevrisme retiniene (afectarea oculară) a diabetului. În ambele constatăm buzunărașe, în afară, pe pereții capilarelor, îngroșări ale membranei bazale și depozite de material colorant metacromatic. Ambele afectări vasculare pot fi agravate de graviditate, dar ameliorate de extirparea medulosuprarenalelor și mai ales prin frenarea sau extirparea hipofizei anterioare.

Experimental s-a dovedit că extractele de lob anterior al hipofizei împiedică acțiunea insulinei și pot produce diabet la animalele normale.

Au mai fost incriminați în producerea retinopatiei diabetice hipersecreția hormonului tiroidian, hipersecreția hormonului de creștere (hipersomatotropinemie), hipersecreția de lipotrofină — cu acțiune asupra lipidelor, trigliceridelor.

S-a dovedit că administrarea de hormon de creștere e responsabilă de apariția hemoragiilor retiniene — de retinopatia progresivă. Hormonul de creștere e factorul major pentru dezvoltarea retinopatiei diabetice.

În cazul unei hipofize normale, hipoglicemia stimulează secreția hormonului de creștere (Roth), dar după secțiunea tijei pituitare, secreția nu mai e generată de același stimul.

Pentru secreția hormonului de creștere sînt necesare impulsuri (factori) hipotalamici, hipofiza anterioară, o tijă pituitară intactă și o circulație portală integră. Hormonul de creștere ar fi responsabil și pentru producerea de corpi cetonici.

Pe lîngă efectele metabolice ale hipofizei anterioare asupra hidraților de carbon, proteinelor și grăsimilor, după hipofizectomia terapeutică, în diabetul juvenil, e cunoscută reducerea nevoilor de insulină dar și reducerea gluconeogenezei din proteine, ce se făcea sub influența corticoizilor, a tiroxinei. De aici abolirea sau diminuarea răspunsului la hipoglicemie a acestor bolnavi. Postoperator se produce un hipopituitarism moderat ce atenuează diabetul, mărindu-se toleranța la glucide și apărînd o hipersensibilitate insulinică, ce implică o prudență deosebită în administrarea insulinei, în primele zile pentru a preîntîmpina crizele de hipoglicemie. Ea trebuie făcută numai sub controlul frecvent al glicemiei și glicozuriei și repartizarea nevoilor alimentare și în consecință și a insulinei, pe 4 — 6 prînzuri. După hipofizectomie scade excreția de cetosteroizi și oxisteroizi urinari, descrește răspunsul medulosuprarenalei la epinefrină, la corticotrofină; scad: metabolismul bazal, iodocaptarea, presiunea sanguină.

Posibilitatea numai a unei frenări a hipofizei anterioare prin ablația sau distrugerea hipofizei anterioare, eliminînd celulele colorate în oranj, ce secretă hormonul de creștere, ne asigură efectul scontat, fără a recurge la terapia de substituție. Majoritatea cercetătorilor au conchis că absența sau ameliorarea retinopatiei ar fi datorită unui control mai bun al diabetului, și faptului că nevoile de insulină scad după operație.

Sînt însă și cazuri la care dispariția completă a factorului diabetogen sau a hormonului de creștere să nu poată ~~opri~~ proce~~sul de~~ vascularită retiniană, sau chiar dacă-l ameliorează să nu poată face reversibil prejudiciul făcut (depozite extensive de colagen și cicatrice maculare).

Mai sînt autori care susțin că hiperglicemia ar genera producerea acidului hialuronic, ce ar favoriza producerea țesutului conjunctiv — retinopatia proliferativă — deși retinopatia coincide adesea cu normalizarea glicemiei.

Această multitudine de factori diabetogeni pentru angiopatia retiniană denotă că problema patogeniei e încă neelucidată.

Din nefericire, numai o mică minoritate a retinopatiilor diabetice beneficiază de frenarea hipofizei anterioare.

Pentru că hemoragiile retiniene, exsudatele și retinopatia proliferativă se pot opri uneori spontan, e necesar ca înainte de a se lua o hotărîre chirurgicală, pacientul să fie ținut sub strict control diabetologic și observație strînsă oftalmologică.

Pe lîngă aprecierea acuității vizuale, a cîmpului vizual, oftalmologul caută diplopia, opacitățile cristaliniene, modificările vitreo-retiniene și anume: anomaliile venoase, exsudatele, microanevrismele și hemoragiile, vasele de neoformație și fibroza proliferativă.

Angiografia fluoresceinică permite studiul histologic al retinei *in vivo* și decelează: mărimea rețelei venoase, semne foarte precoce de permeabilități vasculare, ocluziile capilare retiniene, neovascularizație, în retinopatia diabetică.

Cu angiopatia fluoresceinică se pot face considerații prognostice ca și prin acuitatea vizuală.

Frenările hipofizei anterioare sînt indicate pacienților în deplinătatea facultăților lor intelectuale, celor cu o atitudine critică dezvoltată față de boală, pentru eventuala nevoie de terapie de substituție și îngrijiri medicale, ce ar fi necesare. Ele se recomandă:

— diabeticilor cu microanevrisme retiniene, cu hemoragii retiniene mari, repetate la scurt interval de timp, reversibile, cărora începe a le scădea vederea, dar e totuși superioară lui 1/10;

— diabeticilor cu hemoragii repetate în vitros cu tendință evolutivă, dar reversibile;

— diabeticilor cu neovascularită, extensivă, evolutivă, oculară cu vase de neoformație intraretiniene, în absența invadării vitrosului și a unei proliferări fibroase majore;

— diabeticilor dificil de echilibrat, cu crize repetate de hipoglicemie, prin hipersensibilitate la insulină sau pusee de acidoză și come hiperglicemice repetate, cu apariția hemoragiilor și leziunilor proliferative retiniene.

Trebuie să se intervină pentru blocajul progresiv și selectiv al reactivității somatotrope înainte ca reacția glială să se producă și la scurt interval după debutul scăderii vederii, înainte de invazia maculară cu leziuni proliferative, chiar dacă bolnavul beneficiază de un control bun medical asupra diabetului.

Controlul adecvat al diabetului pancreatic nu exclude progresia odată începută a retinopatiei diabetice, care poate fi mai lentă sau mai rapidă funcție de considerente bănuite, dar încă nesigure.

Contraindicațiile frenării hipofizare sînt:

— leziunile recente, de tipul hemoragiilor retiniene, ce pot regresa spontan;

— leziunile de retinopatie proliferativă avansată (fibroasă) cu reacție glială și invadare neovasculară maculară; cu invadarea neovasculară a vitrosului;

— leziunile oculare asociate: cataractă, glaucom, degenerescență maculară senilă;

— cecitate aproape completă datorită invadării maculare prin retinită proliferativă; degenerescența cistoidă a maculei;

— retinopatiile cu precădere exsudativă, slab sensibile la frenarea hipofizară; și

— leziunile de pielonefrită, de nefroscleroză avansată (sindromul Kümmelstiel-Wilson); nefropatia diabetică importantă cu albuminurie de peste 5 g $^{0}/_{00}$ în 24 ore, cu *clearance*-ul creatininei endogene de peste 50 cmc pe minut;

— vîrstnici de peste 50 ani;

— cei cu arterioscleroză avansată și insuficiență circulatorie cerebrală;

— cei cu gangrene și arterite avansate periferice;

— coronarienii, cei cu infarct cardiac în antecedente, cei cu insuficiență cardiacă, cu hipertensiune mare arterială, cu decompensări cardiace în antecedente;

— la cei cu hipotensiune ortostatică severă, necontrolată, ce se poate agrava după operație;

— la pseudobulbari;

— la iresponsabili și la neglijenți cu regimul alimentar;

— la cei ce nu pot fi îndeaproape supravegheați din punct de vedere diabetologic, clinic și biologic, după operație, sau pentru o vasculopatie pluriviscerală, cunoscută fiind instabilitatea toleranței la glucide în primele luni după frenarea hipofizară.

În vederea operației, neuroradiologul trebuie chestionat asupra: dimensiunilor șeii turcești; asupra dispoziției structurilor limitrofe: (a. carotide, sinusuri cavernoase, sinusul sfenoidal), sediul chiasmei, prin radiografii, tomografii, arteriografii carotidiene, cisternografii, encefalografii fracționate. Sînt citate surprize ce pot surveni și care țin de: carotide și sinusuri cavernoase, ce se pot apropia mult de linia mediană, de dispoziții nebănuite ale chiasmei, de modificări selare sub dependența hidrocefaliilor sau ale recesului anterior al ventriculului III.

Pregătirea preoperatorie implică înlocuirea insulinei retard cu insulina obișnuită cu 48 ore înaintea intervenției și sistării tratamentului cu insulină în preziua operației.

Dintru început, în scopul producerii unui hipopituitarism permanent s-a practicat ablația chirurgicală a hipofizei pe cale subfrontală. Dar diabeticii prezentînd o fragilitate mare vasculară și hemoragii din vasele anormale, dădeau o mortalitate operatorie destul de ridicată. Puțini adepți mai practică azi astfel de neurochirurgie funcțională la cer deschis, bazîndu-se mai ales pe virtuozitatea lor și ignorînd riscurile ce le implică, printre care și predispoziția la vindecarea precară a țesuturilor.

Microchirurgia selectivă pe cale rinosepală mediană, pentru ablația hipofizei anterioare, necesită microscop în vederea identificării lobului anterior (partea colorată în oranj) și pentru a proteja tija pituitară și lobul posterior, sau se practică sub control radiofluoroscopic televizat, cu întăritor de imagine, pentru a vizualiza nivelul la care ajung instrumentele introduse în șa.

Secțiunea joasă a tijei pituitare este azi din ce în ce mai rar practicată, cu toate că păstrînd partea mijlocie și superioară a tijei, se evită diabetul insipid și se produce o infarctizare a hipofizei anterioare prin întreruperea vaselor lungi portale. După alții, celulele restante ale hipofizei anterioare n-ar mai fi influențate de factorii hipotalamici de eliberare ai hormonilor diabetogeni. Totuși, vasele scurte portale, ce nasc sub diafragma selară, din arterele hipofizare inferioare, asigură vascularizația hipofizei anterioare, făcînd infarctizarea nesigură. Revascularizarea hipofizei nu poate fi împiedicată prin plasarea unei foițe de tantal între originea tijei hipofizare și hipofiză, cum au preconizat Fortier și Le Beau și astfel se explică reapariția retinopatiei diabetice.

Metodele stereotaxice de abord ale șeii turcești pe cale nazală, în vederea unei leziuni au hipofizei anterioare, în scop frenator (al unei hipopituitarism ușor, care să nu necesite terapie de substituție), se practică astăzi pe scară largă în multe centre neurochirurgicale. Mijloacele de distrugere folosite sînt: electrocoagularea, termocoagularea (64° Celsius), frigul (—190° Celsius) și implantările de radioizotopi (Au^{198}, Ir^{192} și Y^{90}). Primele trei mijloace de distrugere sînt pe cale de a fi părăsite, din pricina hipopituitarismului mare și dramatic ce-l procură; Ytrium de asemenea. Radioterapia interstițială produsă de Au^{198} are o maleabilitate mare, atît privitor la locul implantării, în sensul rezultatului dorit, cît și ca rază de acțiune, în funcție de încărcătura nucleară a sursei de iradiere folosite.

Mortalitatea operatorie minimă și frenarea hipofizei anterioare satisfăcătoare, fără pericol pentru structurile vecine, fac din această metodă de abord și cu ajutorul izotopilor radioactivi ca mijloc de frenare — unul din cele mai tentante procedee chirurgicale.

Frenările hipofizare cu o sursă de protoni, sub 8 000 razi, centrați pe hipofiză, constituie metoda terapeutică cu cele mai reduse riscuri vitale, dar necesită o instalație greu accesibilă chiar marilor centre neurochirurgicale ale lumii.

Pre-, intra- și postoperator nu se administrează nici cortizon nici insulină. Perfuzia intraoperator se face cu ser polielectrolitic. În vederea dozării glicemiei, postoperator se fac prize repetate de sînge. În după-amiaza și seara zilei operației se fac cel mult 20 — 25 U insulină, funcție de rezultatele obținute. Se administrează cîteva zile antibiotice. Se va corecta tendința la hiponatremie prin creșterea ingestiei de sare.

Pentru evaluarea rezultatelor frenărilor hipofizare, urmărirea în timp, periodic, a bolnavilor din punct de vedere diabetologic, nefrologic și oftalmologic (angiografie cu fluoresceină a fundului de ochi pentru permeabilitatea vasculară anormală) sînt necesare. Numai astfel se pot contracara argumentele celor ce denigrează această metodă, pretextînd că au fost surprinse cazurile operate, cu rezultate bune, cu ocazia controlului postoperator, în timpul resorbției spontane a hemoragiilor retiniene și ale vitrosului sau regresiei spontane a retinitei hemoragice și a microanevrismelor retiniene.

Constant, după 12 luni de la frenarea hipofizară se obțin stabilizarea și uneori ameliorarea leziunilor (edemul retinian și transsudația diminuează) și chiar dispar complet ; vitrosul se clarifică, hemoragiile retiniene și microanevrismele regresează ca și exsudatele moi ; vasele de neoformație se retractă, dilatațiile venoase dispar ; nu mai apar : vase de neoformație, proliferare fibroasă, edem macular. Dar diabeticul devine instabil, necesitînd o sporire a vigilenței celor ce-l îngrijesc, căci în caz de hipoglicemie prost controlată pot apărea hemoragii retiniene.

Hipopituitarismul, brutal după hipofizectomiile totale chirurgicale la cer deschis, dar lent și moderat după frenările stereotaxice, se însoțește de scăderea nevoilor de insulină în 50% din cazuri, ceea ce implică nevoia unor noi echilibrări a toleranței pentru glucide și stabilirea necesarului, variabil postoperator, de insulină.

Hipopituitarismul mai e trădat de descreșterea funcției adrenalinice a suprarenalei, a funcțiilor tiroidei, gonadelor, de scăderea tensiunii arteriale, a hormonului de creștere și de un dezechilibru trecător al electroliților. De aici decurge necesitatea supravegherii : endocrine, a ionogramei, a T.A.

Rezultatele în retinopatia diabetică trebuie apreciate după un răgaz de 1 — 2 ani de la operație, deoarece în unele cazuri progresia retinopatiei este foarte lentă, iar în alte cazuri, după rezultatele încurajatoare imediat după operație, continuă să se producă hemoragii retiniene. Alteori sînt interpretate drept rezultate încurajatoare, ameliorările spontane prin oprirea hemoragiilor retiniene și vitroase și rezorbția edemului retinian. Dacă rezultatele subiective formulate la majoritatea bolnavilor după frenarea selectivă a hipofizei anterioare și bazate pe ameliorarea vederii, ca urmare a absorbției edemului retinian și clarificării vitrosului sînt foarte bune, rezultatele obiective imediate foarte bune se evaluează numai la 50% din cazuri, prin resorbția hemoragiilor retiniene.

Rezultatele bune ulterioare (tardive) pot atinge 70%, dar numai 30% dintre cei cu vase de neoformație beneficiază de ameliorarea vederii, în cazul în care bineînțeles macula nu e invadată.

Vederea se ameliorează sigur la 1 din 5 cazuri, după cei mai severi observatori, prin resorbția hemoragiilor retiniene maculare și din vitros, care nu se mai reproduc, de asemenea, prin atenuarea dilatațiilor venoase și a microanevrismelor ca și a vaselor de neoformație pre-retiniene. Marea majoriate a bolnavilor (2/3) beneficiază de pe urma intervenției prin stabilizarea vederii. La cei cu proliferare glială care ocupă macula, leziunile rămîn slab influențate de frenarea hipofizei anterioare. Ele pot duce la deslipire de retină, mai ales la vîrstnici, care să necesite izolarea ariei de retinopatie proliferativă prin fotocoagulare cu argon pentru a preveni recidivele de hemoragii în vitros, hemoragii retiniene.

Părerile asupra ameliorării funcției renale sînt împărțite; s-a observat diminuarea îngroșării membranei bazale a capilarelor și o scădere a albuminuriei la diabeticii ce au suferit frenarea hipofizei anterioare, deși s-a mai observat descreșterea filtrării glomerulare la 30% datorită absenței hormonului de creștere.

Intervenția chirurgicală nu s-a dovedit a avea rezultate asupra arteriopatiilor și neuropatiilor periferice.

La unii tineri e posibilă suprimarea funcției gonadice și sterilitate. De aceea administrarea de androgeni la bărbat și de estogeni la femei tinere, e preconizată de unii. După alții nu s-ar modifica nici libidoul, nici spermatogeneza. Femeile pot duce sarcina la termen.

În caz de diabet insipid administrarea de vasopresin (pitresin) sau retrohipofiza pulbere e recomandabilă. Mortalitatea se datorește accidentelor hipoglicemice ireversibile, prost tratate, insuficienței renale grave și stării cardiovasculare, asociate diabetului. Mortalitatea tardivă e de ordin renal și cardiocirculator și nu datorită intervenției în sine.

Știrbirile din perimetrul cîmpului vizual s-ar datora implantărilor de izotopi radioactivi (Au^{198}) prea sus, așezați în șa, la un bolnav cu chiasma prefixată sau prea aproape de cortul hipofizei.

Hipopituitarismul prea discret, datorită ablației insuficiente sau frenării parțiale a hipofizei anterioare ar explica după alții reapariția hemoragiilor retiniene sau vitroase postoperator.

Rezultatele nesigure s-au observat în caz de hipopituitarism avansat obținut prin hipofizectomii totale pe cale clasică subfrontală, sau pe cale rinoseptală, dar și prin doze mari de radioterapie interstițială (peste 15mCi Au^{198}) sau prin folosirea Y^{90}. Terapia de substituție, ce o necesită, atrage o instabilitate mare a diabetului și accidente cardiovasculare.

Închiderea fundului șeii cu grefă de cartilagiu și mușchi, în abordurile rinoseptale transsfenoidale — pentru ablația hipofizei anterioare cu ajutorul microscopului, oferă o securitate deosebită împotriva fistulelor de l.c.r. în caz de deschidere accidentală a spațiilor subarahnoidiene perihipofizare.

Rezultatele după secțiunea tijei pituitare sînt inferioare frenărilor hipofizei anterioare cu izotopi radioactivi, sau ablației hipofizei anterioare prin microchirurgie transsfenoidală.

Experiența Clinicii de neurochirurgie din București în materie de retinopatii diabetice se rezumă numai la frenări ale hipofizei anterioare pe cale stereotaxică, prin implantări de Au^{198} 12 — 14 mCi efectuate în ultimii 7 ani. Am remarcat la bolnavii noștri o labilitate foarte mare a nevoilor de insulină postoperator. Glicemia a fost evaluată de mai multe ori în ziua operației, de 2 ori pe zi în prima săptămînă și o dată pe zi în următoarele 2 săptămîni.

Ne-am conformat sfaturilor lui Berris de a înlocui insulina retard cu insulină obișnuită cu 48 ore înaintea operației, de a sista terapeutica insulinică cu 24 ore înainte de operație și de a nu administra insulină pre- și intraoperator, ci numai în doze fracționate în seara zilei operației. Glicemia a scăzut vertiginos în primele zile după operație, pentru ca apoi să crească treptat, dar să se stabilizeze sub nivelul preoperator. Glicozuria a dispărut în toate cazurile noastre.

După 18 zile se îndrumează cazul diabetologului pentru evaluarea noilor nevoi de insulină, stabile și mai reduse ca înainte de operație, după ce s-au făcut testările chimice și endocrinologice și examene oculare cu fotografierea leziunilor.

Bolnavii nu s-au resimțit după această intervenție care nu implică nici o îngrijire specială în afară de aerosoli sau pulverizări cu soluție de cloramfenicol în nas, faringe. Ei nu au avut nevoie de corticoizi postoperator.

Am ales bolnavi normali din punct de vedere psihic, la care am primit asigurări din partea familiilor lor că-i vor supraveghea medical (oftalmologic, diabetologic), pentru a fi siguri că vor respecta regimul alimentar, conform toleranței la glucide, variabilă după operație.

Am remarcat ameliorarea vederii la 2/3 din bolnavii noștri, probată prin curățirea maculei de exsudat, resorbția hemoragiilor retiniene și vitroase pe fotografiile fundului de ochi.

Nu am remarcat vreo influență asupra regresiei reacției gliale observată la unii bolnavi, dar stagnarea acestui mod de cicatrizare este de menționat.

Leziunile oculare prea avansate (în pragul orbirii) n-au putut fi oprite prin frenarea hipofizară stereotaxică. (Retinopatia proliferativă cu degenerescența vasculară și proliferarea fibroasă constituie eșecuri sigure).

Am observat însă și repetarea hemoragiilor retiniene după crize de hipoglicemie, datorită excesului de zel al pacientului care și-a menținut doza ridicată de insulină, în 3 prize pe zi ca înainte de operație, ceea ce a pricinuit o criză de hipoglicemie. De aceea, preconizăm fragmentarea dozelor și prînzurilor, cu scăderea adecvată a insulinei potrivit noii toleranțe la glucoză, de obicei cu o treime mai mică decît nevoile preoperatorii de insulină. Am mai remarcat la bolnavii noștri, după frenările hipofizare, ameliorarea nefropatiei, în sensul dispariției sau atenuării albuminuriei, a cilindrilor granuloși, scăderea hipertensiunii arteriale.

Chestionînd ereditatea în diabet, am remarcat și noi la cei prezentați în vederea frenărilor hipofizare, o transmisie recesivă a bolii, apariția mai timpurie a diabetului la urmași și cam după 20 de ani de la debutul diabetului și-au făcut loc leziunile de retinopatie.

Cele mai frecvente leziuni de retinopatie (neovascularită), ce declanșează hemoragii recidivante în vitros au fost întîlnite însă în cadrul diabetului juvenil (50% din cazuri).

Am avut posibilitatea de a doza hormonul de creștere în cazurile ce au continuat și după un an a face hemoragii retiniene, după frenările hipofizare cu Au^{198} implantat pe cale stereotaxică — pentru a proba persistența acestui hormon, cel mai incriminat ca răspunzător de retinopatia diabetică, la un nivel apreciabil.

Indicațiile precoce ale frenării hipofizare și tratamentul oftalmologic complementar (fotocoagulare cu Argon) previn evoluția pejorativă a retinopatiei diabetice, hemoragiile prin neovascularită proliferativă.

Cînd de la început leziunile oftalmoscopice sînt foarte grave, fotocoagulările cu argon sînt singura soluţie terapeutică pe lîngă controlul diabetului prin regim alimentar, insulină, agenţi antidiabetici, pentru un nivel normal al glucozei sanguine şi evitarea hipoglicemiilor.

BIBLIOGRAFIE

Ambaric, P. — *Rev. du practicien*, 1969, 19, 20 — 21, 2 993 — 3 015.

Cavinet, J., Manuel, J., Babinet C., Lellouche, J. P. — *Presse méd.*, 1970, 77, 8, 283 — 286.

Coscas, G., Moreau. P. G., Regnault., F., Sole, P. et al. — Olil et diabete, II-eme journée d'ophtalmo-diabet, 1974, 55 — 78.

Debry, G., Schaub, C., Drouin, P., Szikla, G., Sanday, E., Boujard, O., Talairach, J. — — *Neuro-chir. (Paris)*, 1977, 23, 2, 97 — 109.

Debry, G., Sghaub, C., Drouin, P., Szikla, G., Talairach, J.,—*Neuro-chir. (Paris)*, 1977, 23, 1, 3 — 20.

Fager, Ch., Ress, S.. Brodley, R., J. — *Neurosurg.*, 1966, 24, 4, 727 — 734.

Hardy, J. — *Médicine et Hygiène*, 1972, 916, 743 — 744.

Hardy, J., Chiriac, I. — *J.A.M.A.*, 1968, 23, 2, 241 — 247.

Iacob, M., Olteanu, M., Dragutoiu, Elena, Banacu, I. — *Oftalmologia*, 1972, 16, 3, 277 — 282.

Natural History of Diabetic Retinopathy — *Lancet*, 1968, 7564, 391 — 392.

Pituitary Destruction for Diabetic Retinopathy — *Lancet*, 1969, 7 617, 415 — 416.

Ray, B. S., Pazianos, Artemis, Greenberg, E. — *J.A.M.A.*, 1968, 23, 2, 101 — 106, 107 — 109.

Regnault, F., Duhault, J., Schaub, C., Bregeat, P. — Aspects généraux de la retinopathie diabétique, XXII Conciliul ophtalmologicum, Paris, 1974, vol. I, Masson, 1975, 135 — 145.

Retinopathie diabetique — *Rev. Chibret d'ophtalmologie*, 1976, 83, 5 — 104.

Schinich, E. A. — *Arch. Ophthalmol.*, 1956, 56, 416, 287 — 293.

Schinich, R. A. — *Arch. otolaringol.*, 1967, 3, 187.

Sedan, M., Harter, R., Simionin, J., Paillas, J. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1965, 3, 241 — 252.

Sedan, R., Harter, M. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1966, 12, 2, 207 — 226.

Talairach, J., Bonis, A., Szikla, G., Schaub, G., Bancaud, J. Covello, L., Berdas Ferrer, M.— Radionuclides applications in neurology and neurosurgery, Yen Wang, Paoletti, Ch. Thomas Publ., Springfield, Ill. 1970.

Talairach, J., Sedan, R., Szikla, G., Bonis, A., Schaub, C., Harter, M. — *Neuro-chir.*, 1966, 12, 1, 142.

Talairach, J., Szikla, G., Bonis, A. Bancaud, J. — *La Revue de médicine*, 1968, 8, 1 — 10.

Tarairach, J. Szikla, G., Tournoux, P., Bonis, A., Bancaud, J. — *Confin. neurol.*, 1966, 22, 204 — 213.

Zavalia, A. U. — Treatment of diabetic retinopathy, XXII Concilium Ophtalmologicum, Paris. 1974, Masson, 1976.

XI

FRENAREA HIPOFIZARĂ STEREOTAXICĂ ÎN EXOFTALMIA EDEMATOASĂ MALIGNĂ

MIRCEA IACOB

Ținînd seama de rezultatele bune obținute: de secțiunea, de cliparea tijei pituitare, sau prin hipofizectomia clasică, în exoftalmia gravă, și evitînd consecințele de nedorit ale unor astfel de intervenții ,,la cer deschis'', s-a recurs la frenări hipofizare prin roentgenterapie convențională (externă) și ulterior la frenare hipofizară prin roentgenterapie interstițială.

Acest gen de neurochirurgie funcțională, este foarte apreciat în prezent, în toată lumea și se execută prin implantarea de Au^{198}, 15 — 18 mCi, cu sau fără asocierea implantării de Iridiu^{192}, 0,5 — 1 mCi, intrahipofizar, pe cale stereotaxică, nazală.

Tehnica stereotaxică Talairach asigură o țintire riguroasă și rezultatele sigure, cu riscuri operatorii minime.

Iradiația interstițială intrahipofizară cu Au^{198} și Ir^{192}, produce o frenare hipofizară cu răsunet rapid asupra hipertiroidiei și a exoftalmiei edematoase. Ea trebuie instituită de timpuriu, evitînd leziunile organice manifestate prin ireductibilitatea exoftalmiei, ulcerații corneene (leucom), panoftalmii, oftalmoplegie dureroasă, edematoasă și chiar cecitate.

Justificarea intervenției stereotaxice de frenare hipofizară este diminuarea secreției: de T.S.H. (tireostimulin-hormonului), a principiului L.A.T.S. (long acting tiroid stimulator) după unii, iar după alții a extractului antehipofizar cu putere exoftalminată — E.P.S.

Exoftalmia malignă ar evolua în trei faze: umorală, dinamică și statică (finală) de leziuni organizate.

Sînt exoftalmii monstruoase cu edem palperal, cu congestie conjunctivală, cu oftalmoplegie și exoftalmie ireductibilă, între 22 — 32, la exoftalmometrul Hertel, cu edem papilar și chiar stază cu hemoragii, cu evoluția rapidă spre exorbitism, dar și exoftalmii simple nedureroase, ce nu depășesc 20 — 25 la exoftalmometru, ce au metabolismul normal sau scăzut, observate după tiroidectomie și decelabile prin cantitate importantă de tireostimuline (TSH) în urină. Malignizarea exoftalmiei edematoase bazedowiene ar fi pricinuită de tratamentul cu Iod radioactiv, cu antitiroidiene de sinteză, sau radioterapie tiroidiană.

Frenarea hipofizară stereotaxică aduce ameliorarea evoluției sau chiar vindecarea clinică a hipertiroidiei. Regresia elementului inflamator, a durerilor, a exoftalmiei, se face treptat, exoftalmia fiind ultima care se reduce.

Pe acest considerent, decompresiunea orbitară prin ridicarea tavanelor orbitelor (Nafziger), recomandăm a se face ceva mai tîrziu, pentru a avea timp să se reducă exoftalmia, după frenarea hipofizară.

În cele mai multe cazuri nu este necesar un tratament endocrin, de substituție.

Dacă în Clinica de neurochirurgie frenarea hipofizară stereotaxică a avut efecte benefice similare cu ale hipofizectomiei clasice, sau clipării tijei pituitare — benignitatea operației stereotaxice, lipsa de riscuri, de complicații au impus-o.

Am efectuat frenarea hipofizară pentru exoftalmia malignă în faza dinamică (de hipertonie a musculaturii orbitare) și în faza edematoasă (deci de timpuriu) și am obținut rezultate bune. Nu a fost nevoie nici de tratament de substituție endocrină și nici de ridicarea plafoanelor orbitare, pentru a reduce exorbitismul.

BIBLIOGRAFIE

ALBEAUX FERNET, M., GUIOT, J., BRAUN, S., ROMANI, J. D. — *J. Clin. End. Metab.*, 1955, 15, 10, 1 239 — 1 246.

LINQUETTE, M., LAINE, E., FRANÇOIS, P., GERARD, A., FOSSATI, P. — *Ann. d'Endocrinol.*, 1961, 22, 4, 493 — 499.

McCULLAGH, P., CLAMEN, M., GARDNER, J., KENNEDY, R. J., LOCHART, G. — *Ann. Int. Med.*, 1958, 48, 3, 445.

XII

FRENAREA HIPOFIZARĂ STEREOTAXICĂ IN MALADIA CUSHING

MIRCEA IACOB

Deoarece hipofizectomia pe cale clasică („la cer deschis") este încărcată de riscuri, ca și suprarenalectomia bilaterală, iar tratamentul endocrin și medical al bolii Cushing este fără efect și de prognostic sever, s-a recurs la frenarea hipofizară stereotaxică prin implantarea de Au^{198} intraselar.

Boala Cushing se caracterizează printr-o hiperactivitate a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian, cu hiperplazie bilaterală a suprarenalelor, eliminarea crescută de glicocorticoizi urinari și de oxi-cetosteroizi plasmatici.

În 10% din cazuri de maladie Cushing, pe lîngă hiperplazia bilaterală de suprarenale, s-au pus în evidență tumori hipofizare, adenoame bazofile hipersecretante, neexpansive, ce suferă lent o transformare cromofobă. Sînt însă și sindroame Cushing prin tumori hipofizare nebazofile. Sînt adenoame cromofobe, ce evoluează ca o tumoră suprarenală cu hipercorticism clasic și biologic, cu hiperplazie de suprarenală bilaterală, ce duc la suprarenalectomie. S-au constatat însă și tumori hipofizare în primii ani după suprarenalectomie bilaterală, efectuată pentru boala Cushing. De aceea, Saffer insistă asupra radioterapiei pituitare după suprarenalectomie bilaterală și cum cea mai eficientă radioterapie e cea interstițială (intraselară), metoda stereotaxică, de implantare se impune. S-au găsit și tumori extrahipofizo-suprarenale manifestate clinic prin sindrom Cushing și cu probe de laborator confirmîndu-l (suprarenale eratice, hiperplazice, hipofizodependente, ce pot evolua spre o formațiune tumorală).

În 15 — 20% din cazuri s-a constatat o autonomie secretorie a suprarenalelor, prin adenoame, carcinoame sau hiperplazii medulare a suprarenalelor, cu eliminare hormonală secundară. E greu de diferențiat un adenom de suprarenală, de o hiperplazie adenomatoasă nodulară, dacă există un răspuns exploziv la stimularea cu A.C.T.H. Creșterea dehidroepiandrosteronului indică o neoformație. Nu se poate demonstra că o hipofizectomie precoce poate opri evoluția metaplazică a unei ținte hormono-dependente.

În cazul apariției unui tablou clinic de maladie Cushing (facies în lună plină, hipertricoză a feței și extremităților, obezitate a trunchiului, macrosomastie, gît scurt, vergeturi, astenie, tensiune arterială crescută, amiotrofii, a unei creșteri a oxisteroizilor și mai puțin a cetosteroizilor), cel mai adesea se decelează o hiperfuncție a polului hipotalamo-hipofizar.

El se manifestă printr-un sindrom suprarenalian, pe care nu-l ameliorează decît pasager o suprarenalectomie, fiind vorba de o perturbare centrală, manifestată ulterior printr-o tumoră hipofizară. Din păcate, aceasta e foarte săracă în semne clinice și de laborator și cu variații mari de la o zi la alta. În boala Cushing cu hiperplazie de suprarenală, cetosteroizii cresc mai puțin decît oxisteroizii.

În tumorile de suprarenală hipofizodependentă, ca și în cazurile de tumori hipofizare, testul la metopiron (explorarea corticotrofică antehipofizară prin A.C.T.H.) e foarte scăzut, în timp ce în boala Cushing prin hipertonie hipofizo-suprarenaliană e exagerat.

După distrucție sau frenare hipofizară, hipersecreția de corticoizi dispare. În tumori hipofizare sau suprarenale, are loc o frenare evidentă, dar incompletă, a 17-oxisteroizilor.

Intervenția chirurgicală stereotaxică în boala Cushing se efectuează cel mai adesea în caz de eșec al suprarenalectomiei bilaterale. Nu se poate demonstra că hipofizectomia precoce (în stadiul hiperplazic) poate opri evoluția metaplazică a hipertensiunii arteriale maligne.

Indicațiile frenării hipofizare în maladia Cushing sînt :

— hipertensiunea arterială malignă, în cadrul acestei boli, în ciuda suprarenalectomiei făcute ;

— hipertonia hipotalamo-hipofizaro-suprarenaliană cu hipercorticism, hipercortisolism, hipertensiune arterială, diabet ;

— adenom hipofizar cu hipogonadism, hipotensiune arterială, cu absența semnelor radiologice sau oculare, cu sindrom adiposogenital.

Contraindicațiile frenării hipofizare sînt :

— sindromul Cushing evolutiv cu hiperaldosteronism, kaliemie și alcaloză ;

— hipercorticismul de origine joasă investigat prin retropneumoperitoneu.

Frenarea hipofizară în boala Cushing necesită o supraveghere endocrinologică susținută, deși administrarea tratamentului endocrin de substituție nu este indicată.

Controlul neurochirurgical decelează la vreme complicațiile posibile.

Incidentele operatorii sînt rare :

— panhipopituitarismul, printr-o doză de Au^{198} peste 15 — 18 mCi (milicurie) ;

— afectarea căilor optice prin amplasarea surselor radioactive, prea înaltă (în preajma chiasmei) ;

— fistula de l.c.r. prin necroza fundului selar sau efracția spațiilor subarahnoidiene ce coboară în șa (sub clinoidele anterioare etc.) sau închiderea defectuoasă a șeii turcești.

Frenările hipofizare cu Au^{198} în doză insuficientă poate prilejui recidive, ce necesită reimplantări de aur radioactiv.

Evoluția spontană a bolii Cushing e severă. Operată pe cale stereotaxică asigură: remedierea hipertensiunii arteriale, a hipercortisolismului, a diabetului zaharat, a complicațiilor neurooftalmologice și chiar a sindromului morfologic.

BIBLIOGRAFIE

Arseni, C., Ionescu, Sofia, Maretsis, M., Dănăilă, I. — *Rev. Roum. Endocrinol.*, 1970, 7, 3, 281 — 287.

Arseni, C., Simionescu M., Maretsis, M. — *Rev. Roum. Endocrinol.*, 1974, 11, 2, 127 — 132.

Schaub, C. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1966, 12, 241 — 244.

XIII

PSIHOCHIRURGIA IN CONDIȚII STEREOTAXICE

MIRCEA IACOB

Este o intervenție chirurgicală, ce se face excepțional, pentru a oferi o șansă celor invalidați social, în caz de eșec al tuturor terapeuticilor psihiatrice. Constă în ameliorarea și acomodarea cu viața socială a unor stări psihice, a unor dureri intratabile corticalizate, a unor psihalgii.

Pentru mulți psihiatri, psihochirurgia are azi un interes scăzut datorită : alterărilor ireversibile pe care le produce, dezvoltării rapide a agenților farmacologici, ce pot produce leucotomii farmacodinamice, creșterii tendințelor moderne către o psihiatrie dinamică și insucceselor începuturilor leucotomiilor, lombotomiilor etc. (indicațiile erau prea largi și sechelele majore). Se operau prea multe psihopatii de tot felul și chiar schizofrenia. Lobotomiile, leucotomiile, cingulectomia, topectomia etc. antrenau epilepsie postoperatorie în proporție de 10% și deficit intelectual postoperator.

În 1936 Egaz Monis introduce leucotomia prefrontală în scopul schimbării personalității unor psihopați.

Freeman și Watts, apoi Cossa, Brown și Lighthil apreciau că după lobectomii se obțineau rezultate spectaculare la 50% din obsedații gravi, la care riturile și compulsiunile îi făceau pe bolnavi să sufere și le invadau toată activitatea. Papez susținea că prin cingulectomia anterioară, cît mai distal, se interceptează aferențele thalamocingulare, scăpîndu-l pe bolnav de grijile ce-l torturează.

În urma stimulărilor structurilor sistemului limbic, constatîndu-se stări de iritabilitate, agresivitate și comportament hipererotic, Penfield, în 1950, recomandă lobectomia temporală. Se suprimă astfel : stările agresive, tendința la violență, comportamentul antisocial, neascultarea, iritabilitatea, ce însoțesc unele crize de epilepsie temporală.

Ulterior, școala din Montreal recomandă numai ablația nucleului amigdalian și uncusului temporal, pentru efectul său calmant al agresivității, violenței. E sprijinită în această recomandare de : Spiegel în 1951, Walker în 1952, Narabayashi în 1962, Yoshide în 1964. Talairach, Bancaud și Szikla în 1965 publică 15 leziuni ammono-amigdaliene cu Y^{90}, pentru suprimarea epilepsiei de origine rinencefalică și a comportamentului agresiv. Narabayashi și Mizatoni în 1970 și Nogahata preconizau ablația nucleului amigdalian pentru reducerea violenței și comportamentului erotic.

S-a stabilit că memoria și orientarea sînt strîns legate de sistemul limbic (Feindel și Penfield, 1954). După lobectomiile temporale bilaterale ca și după leziunile bilaterale de hipocamp, rezultă o pierdere severă a memoriei (Kluver și Bucy, Scoville, 1957).

Pentru calmarea și reducerea agresivității, agitației sau a comportamentului violent, Spiegel și Freed (1951), Spiegel și Wycis în 1962, au arătat rezultatele hipotalamotomiei combinate cu leziunile în nucleul dorso-median al talamusului. Raeder raportează rezultate mulțumitoare în homosexualitatea pedofilică intratabilă, printr-o leziune în nucleul hipotalamic ventromedian. Sano în 1962 în ,,Neurochirurgia sedativă'' și în ,,Stereoencefalotomia sedativă'' în 1966, e pentru reducerea agresiunii și comportamentului violent, prin hipotalamotomie postero-medială, după ce inițial a fost pentru fornicotomie și radicotomie mezencefalică superioară.

Mesinger și Alpers citați de Szabor și Klein (în 1972) conchid că labilitatea afectivă, impulsivitatea, intemperanța, tendințele agresive, comportamentul agresiv sînt funcție de gradul de mielinizare a hipotalamusului. Hipotalamusul e foarte sensibil la traumatisme repetate, dezechilibrări endocrine, modificări de presiune a l.c.r.-ului (lărgirea ventriculului III prin atrofie a regiunii hipotalamoventriculare). Azi nu se mai fac : leucotomii frontale bilaterale, lobotomii, chiar parțiale (înalte sau joase), rezecții corticale localizate (fețele interne ale lobilor frontali), secțiuni subcorticale selective, cingulectomii, fiind socotite prea mutilante, datorită deficitului intelectual postoperator, tulburărilor personalității, tulburărilor confuzionale, epilepsiei, deficitului mnezic (după cingulectomii bilaterale).

După experiența unor serii întregi de cazuri, prin tehnici de psihochirurgie felurite, în multe țări din lume, azi se face întreruperea conexiunilor talamofrontale, talamocingulare, pentru depresiuni maniacale, pentru nevroze compulsive. E ceea ce se face prin psihochirurgia stereotaxică prin barajul de Y^{90} prefrontal, ceea ce facem și noi în Clinica de neurochirurgie din București, în ultimii 12 ani.

Alții mai fac : leziuni în nucleul median al talamusului sau în nucleii intralaminari ai acestuia.

Tehnicile stereotaxice de cercetare a activității spontane ale structurilor de profunzime, analiza potențialelor evocate din nucleii senzitivi ai talamusului, la stimularea senzitivă periferică ca și stimularea electrică a diferitelor părți ale sistemului limbic sînt importante pentru localizarea cu precizie a introducerii exacte a electrodului (canulei), stereotaxice la țintă.

Implantarea de Y^{90} prin metoda stereotaxică, produce un traumatism și un risc operator minim, cu precizie anatomo-funcțională, făcînd o leziune de volum perfect definit, ceea ce conferă o securitate operatorie deosebită. Psihochirurgia stereotaxică e folosită selectiv (adaptată fiecărui caz în parte), funcție de simptomatologia ce dorim a o amenda, de personalitatea pacientului, de vechimea bolii, de structurile anatomice afectate, cînd le putem decela. Complicațiile operatorii sînt minime, nu produc deteriorări intelectuale semnificative ci numai o vagă euforie, jovialitate, indiferentism, uneori. Leziunile prin Y^{90} fiind progresive, convin și bătrînilor. Nu sînt brutale.

Indicațiile psihochirurgicale sînt :

— stările de anxietate cronică, intolerabile ;

— psihonevrozele obsesive incompatibile cu o viață normală :

a) imposibilitatea de a realiza cel mai simplu act fără a avea irezistibila nevoie de verificări, fără anumite rituri, compulsii, ducînd la activități repetative interminabile ;

b) obsesii de alură fobică : de microbi, boli, murdărie, ace etc. ;

c) psihonevroze hipocondriace : teama de boli mortale : cancer, leucemie, sifilis etc. ;

— melancolii cronice, cu delir de culpabilitate, de nonvaloare personală, ruină, decădere etc., ce duc la suicid ;

— melancolii de involuție ;

— stările de autoagresivitate (suicide repetate, cu neputință de a fi controlate) ;

— durerile incoercibile, intratabile, localizate pe linie mediană, corticalizate, cu coloratură afectivă (cancere intratabile vechi, la care s-au încercat inutil alte terapeutici), cărora li se asociază o rezonanță afectivă difuză, cu anxietate mare, ce se fixează ca intensitate (cauzalgii vechi, dureri în membrul fantomă) ;

— psihalgiile (depresiuni pe fond hipocondriac) cu componente organice, nevralgie facială recidivată sau transformată, după o operație periferică.

Contraindicațiile psihochirurgiei sînt :

— marii psihopați ce pricinuiesc : crime, alte acțiuni antisociale și au o importantă deteriorare mentală, Q.I. (cotient intelectual) coborît ;

— paranoicii cu deteriorare mentală, demență confirmată ;

— stările de debilitate mentală progresivă ;

— schizofrenia cu evoluție demențială sigură ;

— tendințele agresive sociopatice premorbide ;

— istericii ;

— stările comportamentale anxioase cu trecere ușoară la acțiune ;

— stările hipomaniacale ;

— alcoolismul ;

— toxicomania ;

— delirurile cronice ;

— evoluția prea recentă sau prea veche a bolii ;

— cînd obsedatul nu-i capabil de răspunsuri emoționale ;

— vîrstnicii ;

— hipertensivii și cei cu arterioscleroză cerebrală.

Deși unii psihiatrii renunță de a mai trata astfel de bolnavi, sub pretextul organicizării bolii, după psihochirurgie, socotim că e de competența lor aprecierea ameliorării sau vindecării bolii, într-un cuvînt a rezultatelor obținute.

Psihiatrii apreciază : anxietatea pacienților, ideile obsedante și riturile ce persistă după operație, comportamentul familial și social al bolnavilor, posibilitățile lor de reinserție socială și familială corectă.

Ei evaluează : schimbarea condițiilor de existență a bolnavilor, ameliorarea expresiei morbide a personalității, suferința morală și socială a operatului, deblocajul inhibiției, diminuarea anxietății, o indiferență afectivă care însă nu e jenantă pentru societate.

Psihiatrii apreciază, de asemenea, necesitatea tratamentului postoperator : psihoterapie inteligentă pe tot parcursul tratamentului, neuroplegice, ataraxice etc.

Pentru reintegrarea în societate e necesar a se evalua starea mentală (intelectuală) și starea psihopatologică : organică (vasculară), demențială și psihotică înainte și după operație.

Starea mentală se analizează prin teste de memorie, atenție, ideație, spontaneitate, judecată, perseverență, Q.I. (coțient intelectual).

Psihologul stabilește eficiența socio-culturală de după operație, prin teste de vocabular, teste pentru cunoștințele dobîndite, teste psihometrice, teste ale personalității, prin posibilitățile de a răspunde la stimulările exterioare, prin modificarea imediată a comportamentului său.

Se apreciază drept succese terapeutice : reluarea activității profesionale sau gospodărești, ștergerea ideilor delirante, sau a stării depresive dinainte de operație. Se suprimă pseudodeteriorarea intelectuală legată de boală. Q.I. se ameliorează. Bolnavul este eliberat de obsesii, rituri. Se schimbă fondul psihastenic.

Ca succese incomplete se etichetează operații la care persistă atenuat aceleași teme obsesionale, sau au devenit euforici, cu tulburări sfincteriene, hiperactivitate emoțională. Au o indiferență emoțională și afectivă.

Insuccesele denotă o stare psihotică neschimbată. Bolnavii nu-și pot relua nici un fel de activitate și au aceleași nevoi de tranchilizante și asistență psihiatrică susținută.

În general, majoritatea statisticilor moderne apreciază rezultatele psihochirurgicale ca bune și foarte bune. Într-o treime din cazuri rezultatele sînt foarte bune, în altă treime din cazuri sînt bune și într-o altă treime din cazuri, rezultatele au fost slabe, sau bolnavii s-au agravat.

Într-un serviciu de neurochirurgie funcțională ca cel al prof. Talairach situat într-un azil de psihiatrie (Ste Anne, din Paris), recrutarea cazurilor pentru psihochirurgie se face numai cu concursul psihiatrilor și psihologilor. Rezultatele foarte bune după psihochirurgie stereotaxică cu Y^{90} prefrontală, tăind căile de proiecție talamo-cingulare, s-au ridicat la 16% din cazuri, cele parțiale la 37%, iar rezultatele negative — fără a înregistra agravări sau decese — au fost de 47%. Se pare a fi cea mai severă statistică întîlnită, spre deosebire de statisticile lui Shobe și Gildre, a lui Post, Rees, Schurr, a lui Knight sau a lui Paillas, ce dau rezultate mult mai încurajatoare. Au judecat însă rezultatele după 6 — 12 luni. Recidive au avut puține. Ei socotesc ameliorate chiar cazurile la care persistă personalitatea obsesională, dar au fost ameliorate : anxietatea, riturile și au devenit apți pentru viața de familie și societate.

În dureri intratabile ale axului median al corpului, produse de neoplasme inabordabile chirurgical, sau prea întinse, bilaterale, înalte (toracale, cervicale, abdominale) ce depășesc posibilitățile cordotomiei și care cele mai adeseori au reprezentare dublă talamică și îmbracă o coloratură afectivă, am intervenit psihochirurgical. Am făcut în mai multe cazuri interceptarea căilor talamocingulare cît mai jos posibil, cu Y^{90}, evitînd confluarea leziunilor sau așezarea lor prea aproape de peretele ventricular și deschiderea leziunilor în ventriculii laterali.

Am obținut rezultate bune și foarte bune, cu excepția cazurilor de morfinomanie inveterată, care denaturau rezultatele psihochirurgiei în scopul de a obține morfină și a-și procura beatitudinea dorită. Ei nu mai participau psihic la durerea lor ci asistau la ea ca și cînd ar fi fost a altora. Erau indiferenți, nepăsători. Componenta emoțională, afectivă, dispăruse. Nu am observat tulburări de memorie sau alte tulburări intelectuale. Majoritatea și-au putut relua viața de familie.

Am obținut rezultate bune în psihoze obsesionale și în psihoze hipocondriace. Regretăm încercările făcute în impulsivitățile schizofrenicilor. Aceștia după o perioadă de ameliorare și-au reluat impulsivitatea și a trebuit să fie reinternați în spital. Regretăm și încercările făcute la unii psihopați cu deteriorare mintală, care n-au putut fi reabilitați psihic, pentru că nu colaborau cu psihiatrul, surorile etc. Am obținut foarte bune rezultate în stările de agitație și agresivitate ale unor epilepsii rinencefalice. Acestora, după stereoelectroencefalografie (detectarea cu electrozi profunzi a focarului epileptogen și a căilor de descărcare a crizei epileptice) după leziuni ammonoamigdaliene (10 cazuri) iar într-un caz și printr-o leziune în girusul parahipocampic posterior cu Y^{90}, crizele epileptice au sistat și odată cu ele și tulburările psihice. Cei cu ocupații administrative, de birou, și-au putut relua slujba ; alții și-au schimbat meseria.

Rezultatele psihochirurgiei sînt funcție de alegerea bolnavilor, de tehnicile folosite, de personalitatea premorbidă, de anturajul familial, de boala asupra căreia se acționează, de reabilitatea psihică și socială etc.

Dacă operația e prea întinsă, duce la riscuri indezirabile — la alterări mentale. Dacă operația e prea limitată, ea este ineficientă, Nu se ameliorează nici Q.I. (nu are eficiență intelectuală). Q.I. coborît e un element defavorabil în alegerea cazurilor, mai ales cînd e vorba de deteriorări globale precoce.

Psihochirurgia stereotaxică este o intervenție chirurgicală de excepție, bine codificată la ora actuală, procurînd riscuri minime și oferind o șansă de salvare a celor invalidați social prin psihopatii obsesive etc., dureri intratabile corticalizate, prin psihalgii, la care terapeuticile medicale sau chirurgicale sînt infructuoase.

Psihochirurgia trebuie ajutată de psihoterapie și tratament medical psihiatric pentru reabilitarea psihică a pacientului.

BIBLIOGRAFIE

Beau, G. L., Wolinetz, E., Chappy, M., Gacjes, J. — *Cah. Méd.*, 1970, 11, 4, 289 — 298.

Bonis, A., Covello, L., Lemperière, J., Thevenot, I. — *Encéphale,* 1968, 57, 5 — 6, 525 — 563.

Bulleck, Th. H. — *Arch. Neurol.*, 1975, 32, 2, 73 — 74.

Lemperière, T., Gutman, A. — *Presse Méd.*, 1970, 42, 1813—1816.

Narabayshy, A. — *Progr. Neurol. Surg.*, 1973, 5, 111, 158.

Paillas, J., Chabert, G., Aliez, B. — *Sem. Hôp. Paris,* 1971, 47, 15, 944 — 949.

Szabor, V., Klein, S. — *Thérapie Ungarica,* 1972, 1 — 2, 3 — 9.

Talairach, J., Morel, P. — *Encycl. Méd. Chir. Psych.*, 1963, 10, 37030 A 10.

Talairach, J., Szikla, G. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1965, 11, 3, 233 — 241.

XIV

CHIMIOTERAPIA TUMORILOR CEREBRALE

AL. CONSTANTINOVICI

Rezultatele obţinute prin tratamentul chirurgical în diversele varietăţi de glioame s-au dovedit pînă în prezent cel puţin discutabile. Statistici ample care sintetizează experienţa unor autori de prestigiu (19, 34, 51) demonstrează incapacitatea actului chirurgical, chiar în exerezele largi, de a asigura vindecarea în cazul acestor tumori.

Dacă mortalitatea postoperatorie în aceste cazuri a înregistrat o scădere importantă odată cu introducerea corticoizilor (19), rezultatele la distanţă nu au reuşit să situeze mortalitatea medie cu mult peste intervalul de aproximativ 7 luni de la intervenţie, deşi se notează încă procente de 10 — 15% supravieţuiri ce depăşesc 2 ani chiar în cazul glioblastoamelor, o contribuţie semnificativă la prelungire aducînd-o exereza largă (16, 58).

Nici asocierea iradierilor postoperatorii, chiar şi prin utilizarea cobaltoterapiei cu doze de 5 000 — 6 000 rad. nu a reuşit să prelungească cu mult această supravieţuire (7). Majoritatea autorilor recunosc drept interval de referinţă acela dat de Jelsma şi Bucy (20) care consideră supravieţuirea medie în cazul glioblastoamelor tratate prin exereza largă urmată de radioterapie aceea de 7,5 luni.

Desigur variaţiile existente între rezultatele raportate în diversele studii au drept cauză în afara faptului că masele tumorale au o mare heterogenitate în structura lor (18) şi lipsa unor criterii unitare de apreciere a stării bolnavilor, lucru corectat prin adoptarea unei scale standard de apreciere cum este aceea a lui Karnofsky (34, 61) conform căreia starea bolnavilor este cotată astfel: 100 = normal; 90 = normal ca activitate, dar cu mici semne de boală; 80 = activitate normală dar cu efort, simptome prezente; 70 = inapt de muncă, dar apt de autoservire; 60 = inapt de muncă cu autoservire posibilă parţial şi cu unele nevoi ocazionale de asistenţă medicală; 50 = asistenţă medicală frecventă; 40 = invaliditate ce necesită asistenţă continuă şi îngrijire; 30 = invaliditate gravă ce impune spitalizare deşi nu există pericol de moarte iminentă; 20 = stare gravă ce impune tratament continuu de susţinere; 10 = muribund.

Aprecierea aceasta cantitativă a gradului de afectare a stării generale și a capacității funcționale a bolnavului își dovedește valoarea și în compararea situației pre- și postoperatorii, precum și în evaluările de etapă.

I. GENERALITĂȚI

Eficiența redusă a metodelor radiochirurgicale de tratament al tumorilor cerebrale atît primitive cît și secundare au determinat efectuarea unui mare număr de cercetări în vederea aplicării și în acest domeniu a tratamentului chimio- și imunoterapic. Începînd cu prima încercare în acest sens, comunicată de French și colab. în 1952 (12) care a introdus intracarotidian nitrogen-muștarul la 2 bolnavi cu metastaze bronhogene și 1 cu oligodendrogliom malign, cu rezultate slabe, cercetările s-au desfășurat în cele mai diverse direcții folosindu-se cei mai variați agenți citostatici, căile de administrare cele mai felurite și aplicîndu-se aceste terapeutici în toate varietățile de gliom și tumori cerebrale metastatice.

Imensa majoritate a acestor studii efectuate în aceste două decenii se referă însă din păcate la un număr cu totul redus de cazuri, iar criteriile de alegere atît a cazurilor, cît și a agenților terapeutici aplicați sînt grevate de un coeficient de empirism destul de marcat. Odată cu clarificările survenite însă între timp atît în mecanismele de acțiune a diverșilor agenți cît și în reglarea specifică a schimburilor de la nivel cerebral guvernate de existența diverselor compartimente ale barierei hemato-encefalice au început să se selecteze o serie de agenți citostatici cu penetranță mai mare față de tumorile cerebrale.

II. CLASIFICAREA AGENȚILOR CITOSTATICI

În general agenții citostatici se pot clasifica după mecanismul lor de acțiune în următoarele grupe (6) :

- *antimetaboliți* — substanțe care blochează sau interferează un metabolit normal: antifolici (ex. : metotrexatul), antipirimidinici (ex. : 5-fluorouracilul), antipurinice (ex. purinethol, imuran), alte substanțe, ca : citozinarabinoza, iod și brom-dezoxiribozele, hidroxiureea ;
- *agenți alchilanți* — substanțe care blochează un radical existent în nucleoproteine grație unor lanțuri laterale foarte reactive (acțiune de tip radiomimetic) : derivați cu grupare beta-clor-etil (muștaruri azotate, ciclofosfamida, cloraminofenol, sarcolizina, alkeranul, nitrosoureile : BCNU, CCNU (care datorită acțiunilor antipurinice pot fi considerate și ca antimetaboliți), derivați cu grupare etilenimină (TEM, Thio-Tepa, E 39), derivați cu grupare etersulfonică (myleran, dibromomanitol), epoxizi (epodyl) ;
- *alcaloizi vegetali* — alcaloizi din Vinca Rosea Linn (sulfatul de vinblastină și vincristină), derivații de colchicină, derivații de podofilotoxină (tip VM-26, VM 16-213), griseofulvina, toți oprind ciclul mitotic celular în metafază ;

— *antibiotice cu acțiune antitumorală* : mithramicina, actinomicina D, mitomicina C, bleomicina, streptonigrina, daunomicina, rubidomicina, adriamicina, etc. ;
— *enzime antimitotice* : asparaginaza ;
— *derivați de metilhidrazină* (tip procarbazină — Natulan) ;
— *agenți radiosensibilizanți* (tip BUdR — bromdezoxiuridina, IUdR).

Lista noilor agenți citostatici crește continuu cu noi substanțe rezultate ale cercetărilor continue efectuate în acest sens (6) : derivați de metilhidrazonă, imidazol carboxamida (DTIC), tiosemicarbazone, derivați ai thalidomidei, unii metaboliți normali (aldocetone, oxo-propanol), treptalmide, substanțe glucozo-analoage cu acumulare tumorală, unii polimeri (ex. : heparina), ș.a., unele fiind încă în stadiu experimental.

În afara substanțelor citostatice propriu-zise, o importanță mare o dețin în arsenalul terapeutic complex al tumorilor cerebrale radiosensibilizantele fie cele propriu-zise, de tipul pirimidinanalogelor (BUdR, IUdR), al antagonistelor purinice ce frînează procesele reparatorii ale ADN, a oxigenului cu rolul său de facilitare a transmiterii energiei radiante sau a unor alchilante (Bagsham cit. de 6). Cunoașterea mecanismului radiosensibilizant al acestor substanțe a dat posibilitatea cercetătorilor japonezi (Sano și colab., 42, 43), să fundamenteze principiul tratamentului complex al tumorilor cu : radiosensibilizant (BUdR), antimetabolit și iradiere (B.A.R.-terapie). Avantajul folosirii BUdR este legat în primul rînd de faptul că substanța traversează doar bariera hemato-encefalică lezată (tumorală) și nu pe cea normală, ceea ce crește rolul radiosensibilizant al substanței. Efectele toxice ale BUdR apar mai importante în special la nivelul fanerelor (epilație, modificări ale unghiilor) și pielii (radiodermite).

III. METODOLOGIA DE APLICARE

Ca metodologie de aplicare a chimioterapiei în tumorile cerebrale s-au utilizat următoarele modalități principale (6) :

— monochimioterapia prelungită în cură continuă, încărcată de un grad ridicat de toxicitate ;

— monochimioterapia în cură discontinuă cu doze mari, pentru reducerea acestor efecte toxice, această administrare discontinuă dovedindu-se la fel de eficientă ca și administrarea continuă de doze mici (26) ;

— polichimioterapia urmărind efectul cumulativ al mai multor chimiostatice ;

— tratamentul secvențial ce urmărește administrarea drogului în funcție de faza ciclului mitotic în care este activ (citozin-arobinoza și hidroxiureea în faza S, Bleomycina în faza G_2, alcaloizii de tip vincristină — vinblastină în faza M) ;

— tratamentul secvențial cu sincronizare care caută cu ajutorul antifolicelor, al unor alcaloizi dintre cei mai sus menționați etc., să sincronizeze mitozele cît mai multor din celulele tumorale, astfel încît se pot administra cu efecte sporite diversele antimitotice cu acțiune selectivă în respectivele faze, cunoscîndu-se durata acestor cicluri mitotice și putîndu-se reduce astfel cantitățile pe doză și odată cu aceasta efectele toxice (17).

Urmărirea unei eficiențe sporite din partea tratamentului chimiostatic impune reducerea pe cît posibil a masei celulelor tumorale de atacat printr-o exereză cît mai largă și îndeosebi a zonelor mai prost vascularizate, precum și concentrarea maximă a drogului în zona urmărită de atins. În acest sens s-au imaginat o serie de procedee cum sînt :

— administrarea loco-regională prin injectare intraarterială, procedeu utilizat încă din primele încercări de chimioterapie antitumorală cerebrală de către French și colab. (12) cu nitrogen-muștar apoi de Woodhall și colab. (67) cu thio-TEPA, ethionină și alte droguri, azi părăsite pentru domeniul tumorilor cerebrale. Shapiro și Ausman (44) citează o serie de studii ce au utilizat această metodă, azi din ce în ce mai puțin utilizată. Într-adevăr, după o primă fază în care citostaticul se fixează predominant în aria tumorală, urmează o egalizare la nivelul său de concentrație în întreaga circulație (Kissel și colab. cit. de 6), ceea ce împiedică administrarea de doze prea ridicate loco-regional. Un alt dezavantaj al metodei îl reprezintă apariția de reacție edematoasă cerebrală după administrarea drogului (44) ;

— chimioterapia loco-regională pe cale nearterială se bazează pe posibilitatea administrării unor droguri (methotrexat, procarbazină, thio-TEPA) fie intraventricular, fie în fostul pat tumoral (36, 40, 50). Tot în acest cadru se situează și administrarea intratecală de methotrexat.

Datorită faptului că aceste încercări de a realiza o concentrație sporită de antimitotic s-au dovedit practic ineficiente și că administrarea intravenoasă repetată a multora dintre drogurile antimitotice (mithramicină, BCNU) se lovește de dezavantajul major al sclerozării acestor vene de acces, preferințele tot mai multor autori se îndreaptă actualmente pe cît posibil asupra căii digestive de administrare, în special odată cu apariția citostaticelor liposolubile, slab ionizate, de tipul CCNU sau al metil-CCNU.

În general, ceea ce trebuie să determine alegerea drogului de administrat este eficiența sa asupra tumorii respective în condițiile limitelor impuse de existența barierei hemato-encefalice (ceea ce contraindică formal administrarea pe cale sanguină a drogurilor ce nu traversează bariera), posibilitatea asocierii sincronizate a mai multor droguri în vederea reducerii dozelor lor la minimum necesar, astfel încît să se obțină rezultate maxime cu o toxicitate cît mai redusă și asocierea cu celelalte metode (chirurgicală, radioterapică, imunitară).

Într-adevăr, în afara modificărilor barierei hemato-encefalice datorate leziunii tumorale, aplicarea unui tratament radioterapic care să preceadă administrarea citostaticului poate ridica semnificativ penetrația acestuia în țesutul tumoral prin modificările structurale importante induse de iradiere la nivelul peretelui capilar și a celorlalte elemente ale barierei hemato-encefalice.

În același sens trebuie ținut seama și de alegerea cea mai adecvată atît a agentului antimitotic cît și a căii de administrare. Administrarea intraarterială locoregională de ciclofosfamidă este inoperantă, acest drog activîndu-se numai după trecerea sa prin ficat. De asemenea, administrarea intratumorală a 8-azaguaninei în glioblastoame se dovedește de asemenea ineficientă prin lipsa în aceste tumori a azaguanindezaminazei (6).

IV. COMPLICAȚII

Cele mai frecvente complicații apărute după aplicarea tratamentului chimioterapic sînt determinate de acțiunea concomitentă a drogurilor și asupra țesuturilor normale caracterizate printr-un index mitotic ridicat. Astfel, cel mai adesea se întîlnesc:

— Complicații hematologice caracterizate în special prin leuco- și trombopenie. Leucopenia necesită reducerea dozei sau chiar întreruperea tratamentului sub 2 000 leuc./mm³. De asemenea, trombopenia poate surveni adesea atingînd cifre foarte scăzute, sub 50 000 trombocite/mm³, putînd apărea hemoragii redutabile. Transfuziile de masă trombocitară sau chiar transplantele medulare pot deveni necesare atunci cînd nu s-au luat din timp măsurile de reducere a dozelor sau chiar de întrerupere a tratamentului.

— Complicațiile digestive de obicei mai frecvente sînt caracterizate prin grețuri, vărsături, anorexie, uneori stomatite ulceroase iar după unii alcaloizi vegetali (de tip vincristină, vinblastină) și de tip constipație atonă de origine neurotoxică sau chiar de enterite hemoragice, uneori letale.

— Complicațiile neurologice apar în special după alcaloizii susmenționați, caracterizîndu-se prin fenomene polinevritice, cefalee, pareze, convulsii, stări confuzionale. Fenomenele polinevritice după vincristină apar potențate de radioterapie.

— Complicațiile urologice de tip cistitic au fost citate după ciclofosfamidă, iar acelea de tip anuric după methotrexat.

— Complicații dermatologice de tip erupții, dermatite sau alopecie apar uneori și nu cedează decît după întreruperea tratamentului.

V. CHIMIOSTATICE UTILIZATE ȘI REZULTATE OBȚINUTE

Urmărind ordinea de clasificare menționată într-un capitol precedent, vom căuta să rezumăm în cele ce urmează unele elemente legate de categoria din care face parte drogul, mecanismul de acțiune, calea și ritmul de administrare, varietățile tumorale în care a fost aplicat, eventualele asociații terapeutice, complicațiile întîlnite și rezultatele obținute. O mare parte a informațiilor sînt reluate după exhaustiva monografie publicată în 1975 de Constans și Cioloca (6).

A. Dintre **antimetaboliți:**

— *Methotrexatul*, unul dintre cele mai vechi chimiostatice utilizate exercită o acțiune antifolică, blocînd ciclul mitotic în faza S (de sinteză) și după unii autori frînînd și trecerea celulelor din faza G_1 (postmitotică) către S. Caracterizat printr-o trecere foarte dificilă a barierei hematoencefalice, administrarea sa cea mai eficace este cea intratecală (41, 62) sau cea intraventriculară (40). Administrarea intratumorală (13) ca și cea intraarterială (30) s-au dovedit ineficiente. Datorită acestor elemente, rezultatele obținute au fost mai bune în cazul meduloblastoamelor și al determinărilor leucemice nevraxiale și mai puțin în glioame. Printre complicațiile citate cel mai frecvent au fost acelea de ordin nervos: tulburările de sensibilitate, deficite motorii mergînd pînă la paraplegii, tulburări respiratorii, stări de comă. S-au menționat chiar și leziuni necrotice, glioze, demielinizări, edem cerebral.

sau medular în vecinătatea locului de administrare (8, 50, 62, 63) deși unii autori (13, 24) neagă leziunile neurotoxice chiar și după administrarea intratecală a unor doze de 10 ori mai mari decît cele uzuale. Dozele, ritmurile și căile de administrare folosite au fost foarte diferite de la autor la autor. Astfel se pot administra intravenos 20 mg/m²/zi timp de 5 zile sau intramuscular 10 — 30 mg/m²/zi tot a 4-a zi sau 0,5 mg/kg.corp de 2 ori pe săptămînă. În administrarea perorală se dau 60 mg/m²/săptămînă. Intraarterial s-au administrat 50 — 100 mg/zi timp de 2 — 3 zile. Intratecal se administrează 5 — 10 mg.

Indicații îndeosebi în coriocarcinom, leucemie limfoidă acută, cancere din sfera ORL, cancer de sîn, testicul, plămîn și tumori cerebrale primitive (50).

Printre complicații s-au citat și inhibiție medulară, precum și complicații digestive, adesea severe (ulcerații, diaree).

— *5-Fluoro-uracilul* (5 FU) este lipsit de capacitatea de a traversa bariera hemato-encefalică (47) și în schimb determină atît o neurotoxicitate marcată, fenomene de inhibiție medulară foarte gravă, precum și fenomene digestive (diaree, ulcerații, grețuri, vărsături, anorexie). Rezultatele obținute prin administrareea sa de către unii autori (9) par a fi datorate în special asocierii cu iradierea. Administrarea se face prin perfuzii de 1 g/m² o dată pe săptămînă (protejînd brațul în timpul perfuzării cu o pînză neagră) sau per os 20 mg/kg tot o dată pe săptămînă. A fost aplicat în cancere digestive, de ovar, prostată, vezică, sîn.

— *Hydroxyureea* a fost utilizată în special pentru proprietățile sale radiosensibilizante. Ea acționează prin inhibarea nucleotid-reductazei. Dozele sînt de 1 — 2 g/m²/zi per os în cure continue sau 3 — 8 g/m² de 2 ori pe săptămînă. A fost aplicată în leucemie mieloidă cronică, melanoame, hipernefroame. Dă și ea inhibiție medulară și tulburări digestive.

— *8 Aza-guanina* acționînd ca guanin-analog (antipurinic) își bazează efectul pe incapacitatea țesutului tumoral de a o inactiva. Datorită inactivării sale rapide în sîngele circulant poate fi administrată doar direct intratumoral. Neputînd traversa bariera hemato-encefalică, efectele sale s-au dovedit în practică cu totul discutabile.

B. Ca **agenți alchilanți:**

Nitrogen-muștarul, agentul alchilant clasic, administrat pe cale arterială de French în 1952 (12) pentru prima dată la om pentru tratamentul tumorilor cerebrale, își păstrează în prezent mai mult acest interes pur istoric.

Acest fapt se datorește pe de o parte incapacității sale de traversare a barierei hemato-encefalice și pe de altă parte neurotoxicității sale ridicate. Rezultatele terapeutice au fost negative.

Ciclofosfamida (Endoxanul) necesită trecerea sa prin ficat pentru a deveni activă. Deși traversează bariera hematoencefalică (47) penetrația sa în zonele centrale ale tumorilor cerebrale este slabă.

Acționează în faza S, avînd o toxicitate ridicată atît pe linie sanguină, cît și digestivă și dermatologică. Rezultatele obținute au fost slabe în domeniul gliomelor. O serie de autori (cit. de 6) afirmă a fi obținut unele rezultate promițătoare în unele metastaze de origine pulmonară. În general nu apare ca unul din chimiostaticele de elecție pentru tumorile cerebrale. Dozele sînt de 600 mg/m² intravenos, intramuscular sau per os o dată pe săptămînă.

Thio-TEPA şi TEM-ul, alţi agenţi alchilanţi utilizaţi mai larg în chimioterapia oncologică generală, nu au dat rezultate concludente în domeniul tumorilor cerebrale.

Derivaţii de nitrosouree, tip BCNU, CCNU, metil-CCNU par a reprezenta în schimb în prezent unii dintre agenţii antimitotici cu cea mai largă adresabilitate în domeniul tumorilor cerebrale şi îndeosebi a celor primitive (37). Acest lucru se datoreşte în primul rînd liposolubilităţii lor ridicate, ceea ce le face să traverseze uşor bariera hemato-encefalică, gradului redus de ionizare la pH-ul fiziologic, hidro-insolubilităţii lor, ceea ce le reduce toxicitatea (1), greutăţii lor moleculare reduse (sub 200 — 400), unei toxicităţi sanguine destul de întîrziate şi relativ uşor de combătut şi unei legături labile cu proteinele plasmatice (59).

— *BCNU [carmustina*-1,3-Bis(2 Cloroetil)-1 Nitrosouree] este activă în toate fazele ciclului mitotic atît asupra celulelor proliferante, cît şi a celor neproliferante (31), traversînd uşor bariera hemato-encefalică. Administrarea sa repetată pe cale intravenoasă îi reduce din calităţi, conducînd la sclerozarea venelor. Efectele toxice sînt predominent de ordin sanguin manifestîndu-se în general la 3 — 5 săptămîni de la administrare.

Cercetările întreprinse după 1970 de către tot mai mulţi cercetători, printre care Walker (54, 55, 56, 57, 58, 59), Wilson (65), Fewer (10, 11) ş.a. evidenţiază rezultatele semnificative obţinute cu ajutorul BCNU în administrarea intermitentă şi doze ridicate (doze de circa 100 mg/m^2 de suprafaţă corporală/zi timp de 3 zile consecutiv sau doze unice de 200 mg/m^3/zi, repetate la interval de 6 — 8 săptămîni). Încercările de asociere a sa cu alte antimiotice de tip citozin-arabinoză sau vincristin-sulfat (11), nu au dat rezultate mai eficiente.

În schimb, asocierea sa cu radioterapia pare a da rezultate superioare (53), ceea ce a făcut să fie considerat chiar ca un bun radiosensibilizant. Un studiu întreprins de Walker (56) pe 240 bolnavi cu glioame cu grad ridicat de malignitate găseşte următoarele diferenţe de supravieţuire medie: 15 săptămîni pentru tratamentul simptomatic simplu; 21 săptămîni la cei trataţi doar cu BCNU (doze de 80 mg/m^2/zi timp de 3 zile repetate la fiecare 2 luni); 30 săptămîni pentru iradierea singură (doză de 6 000 r aplicată în 6 — 8 săptămîni pe întreg craniul); 40 săptămîni pentru cei trataţi cu asocierea BCNU + iradiere. În general, sensibilitatea maximă la BCNU o manifestă ependimoamele. A mai fost aplicată şi în leucoze acute, boala Hodgkin, melanoame, cancere digestive.

— *CCNU* [1-(2-Cloroetil)-3-Ciclohexil-1-Nitrosouree], un alt derivat de nitrosouree are ca avantaj principal faţă de precedentul faptul că are o hidrosolubilitate de zece ori mai redusă decît a BCNU (59), putînd fi administrat pe cale orală şi un grad de toxicitate atît digestivă (anorexie, greţuri, vărsături), cît şi hematologică mai reduse. Trombopenia apare în general mai tîrziu (către a 6-a doză). Cercetările farmacodinamice efectuate găsesc circa 50% din cantitatea administrată, legată de proteinele plasmatice, concentraţia intratumorală egalînd-o pe cea plasmatică în circa 90 minute de la administrare. Răspunsurile favorabile obţinute se situează după diverşii autori (38, 56) între 40 — 50%, deşi şi relativ la eficienţa sa există şi autori care îi neagă efectul favorabil (35). Dozele administrate variază între 100 — 150 mg/m^2 suprafaţă corporală administrate într-o singură zi şi repetată la 6 — 8 săptămîni. Apariția trombopeniei necesită reducerea și spațierea mai mare a administrării dozelor.

— *Metil-CCNU* [1-(2-Cloroetil)-3-(4-Metil Ciclohexil) -1-Nitrosouree] derivat al precedentului, de asemenea administrabil *per os*, pare a avea rezultate și mai promițătoare (22), hidrosolubilitatea sa fiind de zece ori mai mică decît a CCNU și de 100 ori mai mică decît a BCNU. Dozele administrate sînt de circa 220 mg/m^2 într-o singură zi la interval de 6 — 8 săptămîni.

— *Epodylul* (Ethoglucidul) înzestrat cu o bună difuzibilitate în LCR și o slabă toxicitate a dat rezultate de asemenea promițătoare autorilor care l-au aplicat pe cale intraarterială (22).

C. **Alcaloizii vegetali** extrași dintr-o serie de plante ca de exemplu Vinca Rosea Linn (vinblastina și vincristina) sau derivații din podofilotoxină (VM-26 sau VP-16-213) au reprezentat obiectul a numeroase studii închinate chimioterapiei tumorilor cerebrale. Modul lor comun de acțiune este acela al întreruperii ciclului mitotic în metafază (4), ca atare fiind inactivi asupra celulelor neproliferante.

Vinblastina, drog foarte activ în oncoterapie a fost destul de larg utilizată și în domeniul tumorilor cerebrale, îndeosebi în perioada anilor 60, înainte de apariția derivaților de nitrosouree. Prezintă un grad de neurotoxicitate destul de important, deși mai slab decît cel înregistrat pentru vincristină. Dozele sînt de 6 mg/m^2/săptămînă pe cale intravenoasă. A fost aplicată în boala Hodgkin, reticulosarcoame, coriocarcinom, cancer de sîn.

Vincristina, deși mai neurotoxică decît precedenta, apare mai eficientă (5). Deși urmată de rezultate destul de bune la copii cu meduloblastoame și astrocitoame, datorită severelor tulburări neurotoxice, folosirea sa apare ca periculoasă. Dozele folosite au fost de 1 — 2 mg/m^2/săptămînă.

VM-26, derivat din podofilotoxină apare unor autori (6) ca foarte util datorită liposolubilității, insolubilității în apă, opririi mitozei în metafază, deci ca agent sincronizant al terapiei și unui grad de toxicitate mai redus (leucopenie, hipotensiune, alopecie, tulburări anafilactice). Curele sînt de 5 — 15 zile cu cîte 25 mg dimineața și seara. Activă în boala Hodgkin, limfo- și reticulosarcoame și leucemii monoblastice.

VP-16-213, înrudit ca mod de acțiune cu precedentul, apare pe plan experimental chiar mai promițător ca acesta, fiind activ și pe cale orală (6). Acest lucru a determinat pe autorii respectivi să considere acești doi alcaloizi împreună cu derivații de nitrosouree și corticoterapia ca elementele cele mai eficiente în arsenalul medicamentos actual în domeniul tumorilor cerebrale.

D. **Antibioticele** înzestrate cu proprietăți antimitotice reprezintă de asemenea un grup destul de numeros de droguri încercate în diversele varietăți tumorale. Printre acestea se situează :

Mithramicina caracterizată prin hidrosolubilitate și un grad foarte ușor de liposolubilitate ce-i asigură pasajul prin bariera hemato-encefalică nu a confirmat speranțele (57, 64) ridicate pe baza studiilor inițiale (5, 21). Dozele au fost de 1,8 mg/m^2/zi tot a II-a zi. A fost utilizată și în disembrioame testiculare, boala Paget, mielom. Dă tulburări hematologice, digestive, nervoase.

Bleomicina, antibiotic izolat din *Streptomyces verticullus* ar acționa intervenind în sinteza ADN. Administrarea se face pe cale intramusculară sau intravenoasă fiind hidrosolubilă, ceea ce o împiedică să treacă bariera hematoencefalică (47). Are o toxicitate destul de redusă, în principal pulmonară (pneumopatii) și cutanată, fără efecte hematologice sau imunodepresive. Dozele utilizate au fost de 15 — 30 mg/m² de 2 ori pe săptămînă, intravenos sau intramuscular pînă la totalizarea unei cantități de 300 mg.

Concluziile studiilor întreprinse în special de cercetătorii japonezi asupra efectelor sale în diversele varietăți de tumori cerebrale sînt destul de diferite, cranio-faringioamele părînd a beneficia cel mai mult de administrarea sa. De asemnea tumorile cu punct de plecare epitelial, esofagiene.

Streptonigrina, *Mitomicina C*, ca și alte antibiotice încercate în chimioterapia tumorilor cerebrale nu au dat pînă în prezent rezultate semnificative.

E. **Alte substanțe** utilizate în domeniul tumorilor cerebrale, cu rezultate însă cel puțin discutabile au fost :

Parocarbazina (Natulan) substanță ce se absoarbe bine la nivelul mucoasei gastrice și traversează ușor și bariera hematoencefalică a dat în mîna unor autori (23) rezultate promițătoare : 41% răspunsuri pozitive. Toxicitatea sa se manifestă însă predominant hematologic și asupra SNC. Rezultatele obținute de noi în două cazuri de reticulosarcoame par a fi promițătoare, fiind necesară încă scurgerea unui interval de timp mai lung de observație (7). Dozele administrate au fost de 200 mg/zi timp de 2 săptămîni asociate cu corticoterapie.

Derivații de thalidomidă (CG 601, CG 603) au dat pînă în prezent rezultate contradictorii (cit. de 6).

F. **Asociațiile terapeutice** cuprind diverse metodologii ca de exemplu :

a) *Asocierea antimitoticelor cu radiosensibilizante și iradiere* potențează net acțiunea antitumorală. Astfel, Sano și colab. (43) administrează pe cale arterială (pentru a evita dehalogenarea hepatică) BUdR (1 mg/zi) plus methotrexat în doze mici (0,5 — 3 mg) și iradiere (5000 — 6000 rad în doze de 200 rad/zi) obținînd supraviețuiri la bolnavi cu glioblastoame de 2,5 — 3 ani.

b) *Asocierea mai multor antimitotice.* Pornind de la premisele formulate de Broder și Rall (5) că tratamentului unei tumori solide cu creștere lentă îi este necesară asocierea mai multor chimiostatice, urmărirea unei sincronizări terapeutice pentru creșterea eficienței și reducerea toxicității drogurilor se pare că reprezintă calea de elecție a unei terapii citostatice corecte. Astfel, asocierea între un alcaloid care blochează ciclul mitotic în metafază, ca de ex. VM-26 și un derivat de nitrosouree (BCNU sau CCNU) apare cu eficiență sporită (6, 32).

c) *Asocierea chimioterapiei cu iradiere* apare ca foarte utilă (35, 61), radioterapia, lezînd bariera hematoencefalică, determină traversarea mai ușoară a citostaticului spre tumoră, mecanism la care vine să se adauge și faptul că efectele se sumează și din punctul de vedere al fazelor de acționare, iradierea intervenind în special în fazele G_2 și M în timp ce citostaticele acționează în principal în faza S a ciclului.

Asocierea : chirurgie largă + iradiere a întregului encefal + chimioterapie secvențială sincronizată, apare ca cea mai bună manieră actuală de acțiune (28, 53, 56), la care se adaugă imunoterapia și, bineînțeles, hormonoterapia prealabilă și concomitentă.

Dacă pentru glioame asocierea chirurgie largă de exereză, iradiere, eventual cu un radiosensibilizant prealabil și chimioterapie cu un derivat de nitrosouree, eventual sincronizată cu ajutorul unui alcaloid derivat de podofilotoxină, reprezintă tratamentul optim în momentul de față, pentru meduloblastoame, iradierea exclusivă își păstrează valoarea netă, eventual putîndu-se adăuga și o administrare intratecală de methotrexat, derivații de nitrosouree dînd aci rezultate mult mai slabe (64). În cazul cranio-faringioamelor surprinse în faza lor recentă și evolutivă bleomicina apare conform experienței cercetătorilor japonezi ca cea mai promițătoare. Domeniul metastazelor cerebrale rămîne încă deschis cercetărilor, experiența acumulată pînă în prezent nedepășind încă faza de empirism inițial, numărul de cazuri urmărite fiind mult prea redus pentru a putea trage concluzii certe de valoare.

Așa cum reiese din cele expuse, tratamentul chimioterapic reprezintă în momentul de față un element promițător și în domeniul tumorilor cerebrale. Experiența acumulată pînă în prezent subliniază faptul că ne găsim încă în faza de căutări a unui drog sau asociații terapeutice optime și de elucidare a momentelor celor mai favorabile de aplicare a lor în funcție de ciclul celular tumoral. Realizările obținute, în ciuda unor procente semnificative de eficiență nu reușesc încă decît să prelungească pentru perioade destul de limitate de timp supraviețuirea acestor bolnavi, fără a se putea însă vorbi de o oprire a evoluției tumorale și cu atît mai puțin de o vindecare. În acest sens, în urmărirea eficienței tratamentului postoperator al tumorilor cerebrale de un folos deosebit s-a dovedit a fi controlul scintigrafic, singurul capabil să deceleze momentul, caracterul și întinderea recidivei tumorale. În orice caz, aplicarea chimioterapiei își găsește indicația în fazele precoce postoperatorii în asociere cu iradierea, odată deficitele severe instalate ca rezultat al recidivei, acțiunea lor fiind iluzorie (39). Într-adevăr, reagravarea simptomatologiei apărută în cursul aplicării tratamentului postoperator anunță o evoluție infaustă, care în general nu depășește un interval de două luni (38).

Ca atare, putem considera că ne aflăm încă în fața unor perspective abia deschise de posibilitățile chimiostatice de tratament și în acest domeniu, căutările integrîndu-se în efortul general de creștere a eficienței metodelor oncoterapice, atît de limitată în momentul de față.

BIBLIOGRAFIE

1. Ausman, J. I., Levin, V. A., Brown, W. E., Rall, D. P., Fenstermacher, J. D. — *J. Neurosurg.*, 1977, 46, 155.
2. Bleyer, W. A., Drake, J. C., Chabner, B. A. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 770.
3. Bono, V. H. Jr. — *Cancer Treat. Rep.*, 1976, 60, 699.
4. Braham, J., Sarova-Pinhas, I., Goldhammer, Y. — *Neurochirurgia*, 1969, 12, 195.
5. Broder, L. E., Rall, D. P. — *Progr. exp. Tumor Res.*, 1972, 17, 373.
6. Constans, J. P., Cioloca, C. — Tumeurs cérébrales et chimiotherapie antimitotique, Ed. Masson, Paris, 1975.
7. Constantinovici, A. și colab. — (Sub tipar).
8. Duttera, M. J., Bleyer, W. A., Pomeroy, T. C. și col. — *Lancet*, 1973, 2, 703.
9. Edland, R. W., Javid, M., Ansfield, F. J. — ~~*Amer.*~~ *J. Roentgenol.*, 1971, 111, 337.
10. Fewer, D., Wilson, C. B., Bolderey, E. B. și col.— *Cancer Chemother. Rep.* (Part 1), 1972, 56, 421.
11. Fewer, D., Wilson, C. B., Boldery, E. B. și col. — *J.A.M.A.*, 1972, 222, 549.
12. French, J. D., West, P. M., von Amerongen. F. K., Magoun, H. W. — *J. Neurosurg.*, 1952, 9, 378.
13. Garfield, J., Dayan, A. D. — *J. Neurosurg.*, 1973, 39, 315,

XV

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL LEZIUNILOR CEREBRALE EPILEPTOGENE

C. ARSENI şi AURELIA GONŢEA

Epilepsiile se împart în 2 mari categorii: epilepsiile nechirurgicale, care reprezintă majoritatea de 60 — 65% şi epilepsiile chirurgicale de aproximativ 30%, dintre care: 10% sînt posttraumatice sau postencefalitice, 5% aparţin epilepsiei temporale şi 15% sînt epilepsii simptomatice datorită proceselor expansive intracraniene. Acestea din urmă nu ne vor interesa în acest capitol, deoarece tratamentul chirurgical al lor se confundă cu însuşi tratamentul leziunii primare care le-a generat.

ASPECTELE CLINICE ŞI PARACLINICE ALE EPILEPSIILOR CHIRURGICALE

Înainte de a studia metodele chirurgicale, va trebui să avem clar în minte două categorii de fapte: criteriile de alegere a bolnavilor care ar beneficia de intervenţia chirurgicală şi în al doilea rînd, formele clinice ale epilepsiilor.

Cazurile de epilepsie chirurgicală le alegem pe baza a patru criterii: clinic, morfopatologic, electroencefalografic şi radiologic (*Arseni* şi *colab.*, 1963, 1964, 1966, 1971, 1972).

a) *Criteriul clinic.* Tipul crizelor are o mare importanţă în alegerea acestor bolnavi, el constituind un indicator al emisferului bolnav şi uneori chiar al ariei epileptogene. Dintre crizele indicative pentru localizare, reţinem în ordinea importanţei:

1. Epilepsia focală corticală cu crize izolate sau continue.
2. Crizele jacksoniene motorii, senzitive sau mixte, fie urmate de generalizare.
3. Crizele de baraj verbal;
4. Crizele precedate de halucinaţii auditive şi vizuale.
5. Crizele de automatism psihomotor.
6. Crizele uncinate.

Se înţelege că indicaţiile furnizate de tipul clinic al crizei vor trebui să fie confirmate şi de datele electroencefalografice şi radiologice. În cazurile de epilepsie temporală la adulți trebuie intervenit mai devreme, înaintea apariției alterărilor personalității. În schimb, în epilepsia temporală la copil, indicația operatorie trebuie amînată, deoarece există posibilitatea dispariției spontane a focarului pe de o parte, iar pe de alta intervenția precoce la copil poate tulbura dezvoltarea psihică ulterioară. În afară de tipul crizelor, frecvența lor, apariția deficitelor postcritice și tendința la crize subintrante constituie un coeficient în plus în indicația operatorie.

b) *Criteriul morfologic și etiologic* cu ajutorul căruia putem deosebi epilepsiile posttraumatice care au un substrat lezional, fie o cicatrice meningo-cortico-subcorticală, o zonă mai mult sau mai puțin circumscrisă de atrofie girală sau un chist subcortical, comunicînd sau nu cu ventriculul; epilepsiile postencefalitice avînd ca substrat lezional o atrofie girală cu sau fără glioză subcorticală; epilepsiile temporale avînd ca substrat morfopatologic o scleroză a complexului amigdalo-hipocampo-ammonian, cu sau fără atrofia cortexului temporal, cu sau fără insule ectopice de allocortex temporal.

c) *Criteriul electroencefalografic* este de o importanță covîrșitoare și numai el poate înclina decizia chirurgului spre operție. Pentru aceasta, alterările electrice trebuie să apară grupate într-un focar bine delimitat, constant ca localizare, fondul traseului să păstreze un procentaj important de ritmul de bază, iar alterările electrice de tip lezional (ritmul delta și teta) să fie puțin marcate și să nu fie difuze și bilaterale.

Focarul să se afle într-o zonă abordabilă chirurgical și excizabilă și să nu ocupe zone care, excizate ar putea duce la invaliditatea bolnavului. În cazurile în care aceste tulburări electrice apar spontan, investigarea bolnavului este mult ușurată; în cazurile în care nu obținem de la început o delimitare a focarului electric va trebui să recurgem la activarea cu substanțe medicamentoase administrate intravenos, cum ar fi: cardiazol, megimid, baytinal. De asemenea, va trebui să recurgem la testul Wada, de injectare intracarotidiană de amital sodic. Activarea medicamentoasă are rol de a activa un focar epileptogen latent, dar trebuie evitate dozele mari, pentru a preveni declanșarea unei crize generalizate sau apariția unui focar electric artificial. Testul Wada are rol de a determina zona vorbirii în cazurile dubioase și de a suprima temporar activitatea focarului secundar. Electroencefalogramele efectuate în timpul somnului natural aduc și ele date prețioase pentru delimitarea focarului epileptogen. Dintre modificările electrografice apărute spontan sau după activare, cele mai importante sînt complexele undă-vîrf de 30 c/sec sau vîrfuri ritmice în succesiune continuă sau subcontinuă. În mare, modificările electrografice în epilepsiile chirurgicale pot fi grupate în 2 mari grupe: a) alterări electrice circumscrise prin cicatrice sau focar cortical; b) alterări electrice în epilepsia lobului temporal. După cum se știe, accidentele electrice nu sînt specifice și numai gruparea lor topografică ne ajută la trierea electroencefalografică a epilepsiilor chirurgicale. Examenele EEG de rutină în statistica noastră au indicat: la 49% din bolnavi anomalii focalizate (în 2/3 din cazuri au fost anomalii lezionale și în 1/3 cazuri—anomalii iritative); la 32% din bolnavi anomalii difuze (în 2/3 din cazuri anomalii bioelectrice difuze lezionale și în 1/3 cazuri — anomalii bioelectrice difuze iritative); la 19% din bolnavi, aspectul electroencefalografic a fost neconcludent pentru epilepsie. În cazurile cu anomalii bioelectrice difuze și în cazurile în care traseele de rutină au fost neconcludente pentru epilepsie s-au efectuat activări farmacodinamice care au adus focalizări în 61% din activări (la bemegride, barbiturice, ahypnon și la baytinal). Numărul de focare epileptice în urma activărilor medicamentoase au dat indicații operatorii în 80% din cazuri. În restul de 20% din cazuri, bolnavii au fost operați după aspectul clinic al crizelor, aspectul radiologic simplu și pneumoencefalografic. Examenele EEG în aceste cazuri aduc anomalii bioelectrice nefocalizate sau neconcludente.

Intervențiile chirurgicale s-au efectuat sub control electroencefalografic care, atît în cazurile focalizate electroencefalografic, cît și în cele cu anomalii difuze, a evidențiat focare lezionale și iritative care au fost excizate chirurgical. Corelînd datele electroencefalografice cu aspectele anatomo-chirurgicale în cele 80% din cazuri de focare precizabile EEG, leziunea anatomică a fost profundă în 92% și în 8% din cazuri superficială. Din cele 20% cazuri în care electroencefalografic nu s-au depistat focare electrice, în 2/3 din cazuri (în care EEG arată anomalii difuze) s-au găsit leziuni profunde, iar în 1/3 din cazuri, leziuni superficiale (EEG a fost neconcludent pentru epilepsie). Bolnavii urmăriți postoperator electroencefalografic, prin examene seriate efectuate la 3 luni, 6 luni, un an și 2 ani, au arătat : la 40% cazuri — examenele electroencefalografice au arătat ștergerea completă a anomaliilor bioelectrice, iar la 48% cazuri s-au găsit trasee disritmice, fără semne electrice iritative. În 12% cazuri existau anomalii iritative din care în părți egale au fost anomalii iritative difuze și anomalii iritative focalizate, iar clinic 7,5% din bolnavi prezentau crize epileptice.

După aspectul clinic al crizelor bolnavii au fost grupați în : bolnavi cu crize majore, crize jacksoniene, crize temporale, crize mixte (temporale și majore). Analiza dinamică electroencefalografică după diferitele forme clinice întîlnite, arată diverse aspecte. La bolnavii cu crize majore, traseele de rutină au indicat anomalii focale în 39% din cazuri, anomalii difuze în 42% din cazuri (2/6 disritmii lente și 1/6 cu anomalii iritative difuze, 2/6 focare lezionale, 1/6 focare iritative) iar în 19% au fost neconcludente. Din formele difuze și neconcludente activările medicamentoase au focalizat în 26%. Controalele EEG postoperatorii au relevat : 45% disritmii lente, 41% trasee neconcludente, 9% anomalii iritative difuze și 5% focar iritativ. La bolnavii cu crize jacksoniene relațiile sînt următoarele : graficele de rutină indică : 60% cazuri focare lezionale, în 21% cazuri disritmii lente, în 10% cazuri focare iritative, numai la 9% bolnavi trasee neconcludente ; activările medicamentoase au mai adus în 24% cazuri focare iritative (bemegride, baytinal). În această formă de epilepsie focalizările EEG au fost maxime (94%). Controalele EEG postoperatorii făcute au indicat în 40% cazuri ștergerea completă a anomaliilor bioelectrice, în 48% din cazuri disritmii lente și în 12% cazuri persistența focarelor iritative. La bolnavii cu crizele temporale la înregistrările de rutină se obțin 40% grafice neconcludente, 30% disritmii, 20% focare iritative și 10% focare lezionale. Activările medicamentoase relevă încă 40% focare (megimide și baytinalul). Controalele periodice EEG după 6 luni indică aspecte bioelectrice fără anomalii sau disritmii lente.

La formele de epilepsie mixtă (crize majore și temporale) s-au obținut la înregistrările de rutină 25% focare lezionele, 15% focare iritative, 30% anomalii iritative difuze, 30% grafice neconcludente. Activările (megimide, baytinalul) aduc în plus 60% focalizare. Controalele periodice indică 50% disritmii, 40% cazuri de ștergerea completă a anomaliilor și 10% cu anomalii iritative.

În concluzie:

1. În cazurile de epilepsie studiate, examenele EEG de rutină au dat anomalii bioelectrice în focar în 49% din cazuri, iar activările medicamentoase au ridicat numărul focarelor bioelectrice la 80% din totalul bolnavilor.

2. Aspectul bioelectric al înregistrărilor direct de pe creier (ecografic) a indicat în toate cazurile anomalii bioelectrice de tip lezional sau iritativ.

3. Corelația bioelectrică cu cea anatomică macroscopică intraoperator indică în cazurile cu focare bioelectrice leziuni anatomice profunde în 92% din cazuri și în 8% cazuri leziuni superficiale. În cazurile în care electroencefalografic nu se pun în evidență focare electrice, în 2/3 cazuri se găsesc leziuni profunde (EEG a fost cu anomalii difuze), iar în 1/3 cazuri s-au găsit leziuni superficiale.

4. Din bolnavii controlați EEG postoperator, 40% nu au prezentat anomalii bioelectrice, în 48% cazuri s-au găsit trasee ușor disritmice fără semne electrice iritative și numai în 12% cazuri — anomalii iritative.

Investigațiile radiologice simple sau cu metode de contrast, se vor face selectiv după nevoi.

ASPECTE CHIRURGICALE ALE EPILEPSIILOR

Metodele clinice și paraclinice amintite mai înainte ne-au permis să delimităm un focar electric, pe care îl bănuim a fi și cel epileptogen, dar între această delimitare și actul final de distrugere al focarului epileptogen sîntem obligați să recurgem la electrocorticografie (ECoG) sau la stereoelectroencefalografie, după tehnica *Bancaud* (1959) și *Talairach* (1965). Înregistrarea simultană a biocurenților din aceste zone ne aduce date suplimentare asupra dinamicii focarului și în același timp, ne aduce confirmarea definitivă, dacă este vorba de un focar primar, de un focar transmis și, uneori ne arată și căile de unde are loc descărcarea epileptogenă. A distruge un focar zis „epileptogen" numai pe baza indicațiilor date de electroencefalograma clinică — nu este admisibil astăzi, deoarece riscăm să lăsăm adevăratul focar epileptogen

INDICAȚIILE FURNIZATE DE ELECTROCORTICOGRAFIE (CINCĂ, 1974)

În epilepsie, electrocorticografia oferă date importante în identificarea zonei epileptogene corticale. Aceasta se realizează în bilanțul datelor electrice culese spontan și manifestărilor electroclinice oferite de stimularea corticală. Criteriile mai importante în localizarea zonei epileptogene pot fi considerate următoarele:

— înregistrarea spontană a unui focar net de activitate electrică patologică de tip iritativ (epileptogen), bine exprimat, cu morfologie constantă și întins pe o zonă redusă și care corespunde cu modificările de pe electroencefalograma preoperatorie (fig. 118). Diferențierea focarului electric

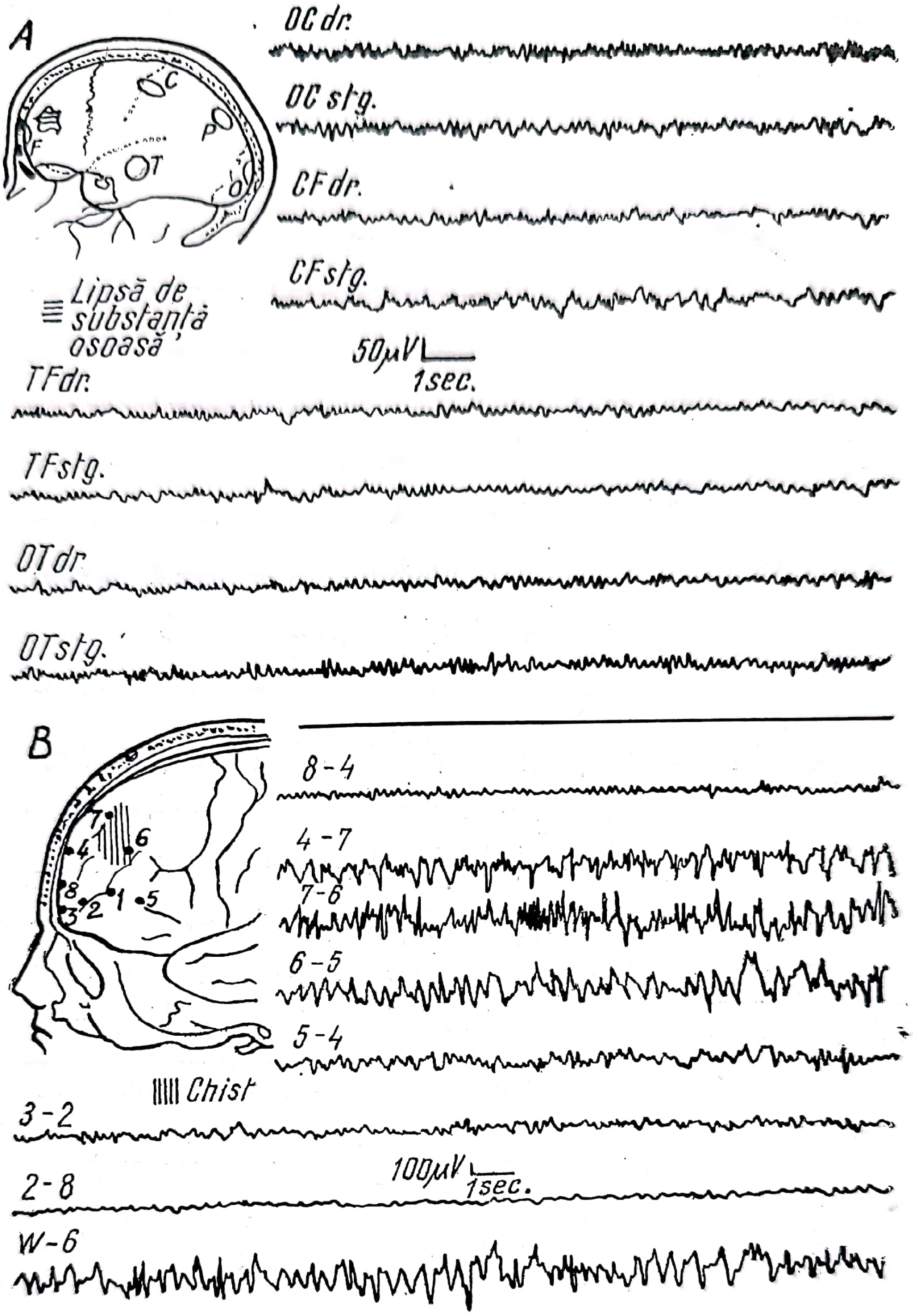

A
OC dr.
OC stg.
CF dr.
CF stg.
C
P
F
OT
O
Lipsă de substanță osoasă
50μV
1sec.
TF dr.
TF stg.
OT dr
OT stg.
B
8-4
4-7
7-6
6-5
5-4
1
2
3
4
5
6
7
8
Chist
3-2
100μV
1sec.
2-8
W-6

Fig. 118 — A. EEG preoperatorie a bolnavului V. I. Traseu cu reduse modificări în derivațiile C.F. stîngi, în rest normal; B. ECoG a aceluiași bolnav. Sub electrozii 6 și 7 se înregistrează spontan anomalii nete iritative și lezionale (vîrfuri, unde ascuțite și unde lente polimorfe 2—4% supravoltate).

primar, de modificări transmise secundar, este importantă și necesară. Cînd traseul electroencefalografic indică anomalii propagate secundar, se impune explorarea concomitentă și a unor formațiuni profunde; aceasta se realizează prin introducerea sub control radiologic a unor electrozi supraetajați.

Pentru localizarea mai precisă a modificărilor patologice corticale, unii autori (*Hirsch* și *colab.*, 1961) folosesc înregistrări transcorticale; în zona depistată electrocorticografic ca patologică se introduc la diferite niveluri de adîncime a scoarței cerebrale (1, 2, 3 și 4 mm) fire metalice subțiri, care dau posibilitatea înregistrării activității bioelectrice de la nivelul diferitelor straturi corticale (fig. 119);

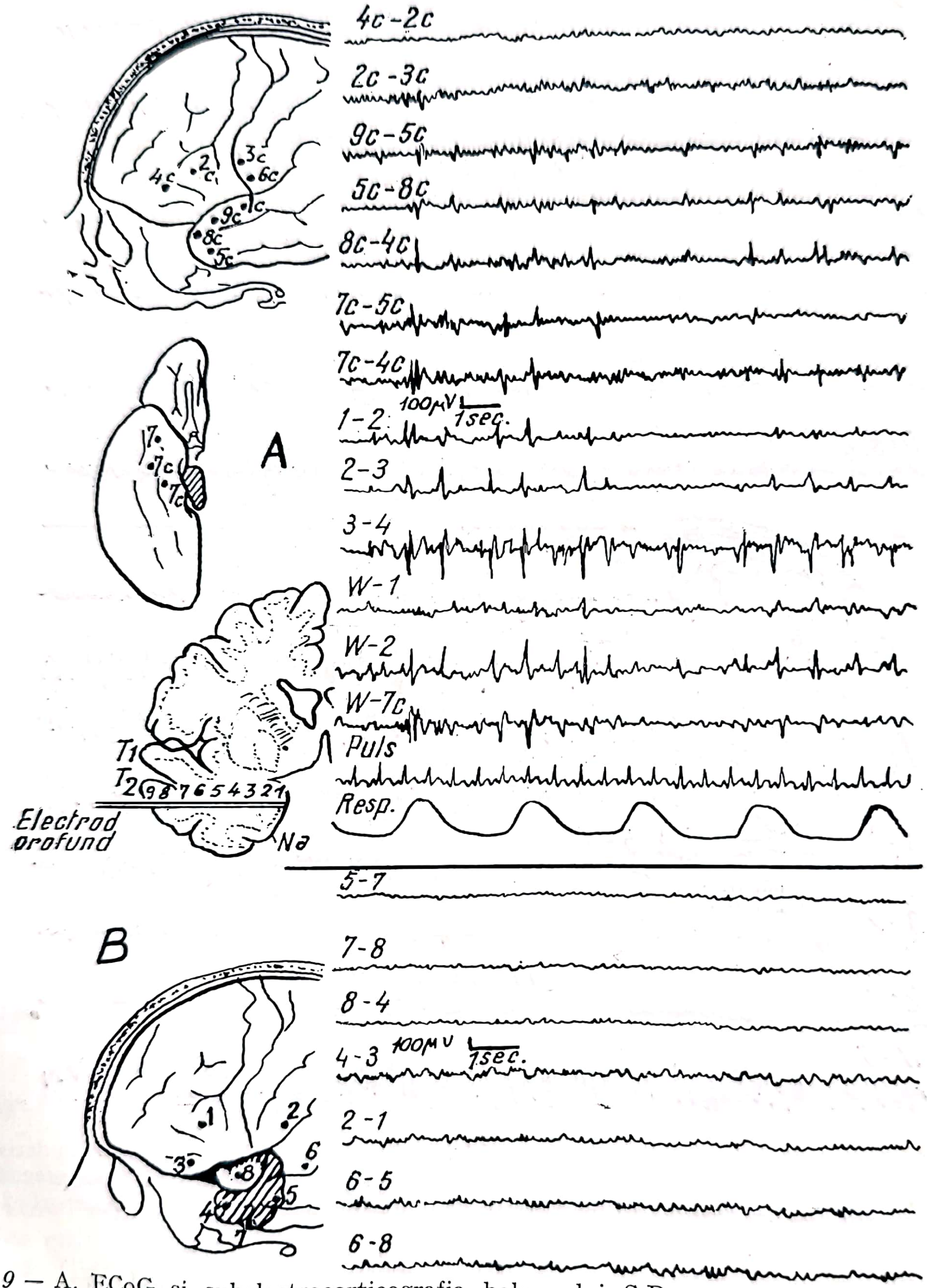

4c-2c
2c-3c
9c-5c
5c-8c
8c-4c
7c-5c
7c-4c
1-2
100µV
1sec.
2-3
3-4
W-1
W-2
W-7c
Puls
Resp.
4c
2c
3c
6c
1c
9c
8c
5c
7c
A
T1
T2
9 8 7 6 5 4 3 2 1
Electrod profund
Na
B
5-7
7-8
8-4
4-3
100µV
1sec.
2-1
6-5
6-8
1
2
3
4
5
6
7
8

Fig. 119 — A. ECoG și subelectrocorticografia bolnavului S.D. înainte de excizia focarului epileptogen. Se constată descărcări spontane, vîrfuri și unde ascuțite sincrone sub electrozii corticali plasați pe lobul temporal (T_1, T_2, T_4, T_5), Concomitent, sub electrozii profunzi, în special 3 și 4, se remarcă amplitudine și incidență crescută ale acestor descărcări paroxistice; B. ECoG a aceluiași bolnav, după lobectomie temporală stîngă. Traseul evidențiază unde lente (teta și delta polimorfe), care se interferează cu ritmul de fond. Anomaliile iritative nu se mai înregistrează.

— punere în evidență pe un fond de alterări electrice spontane dar necaracteristice prin neurostimularea unei zone bine delimitate care prezintă un prag de excitabilitate scăzut (comparativ cu regiunile învecinate), declanșează fenomene de postdescărcare pe lungă durată (peste 10—15 secunde) și care rămîn cantonate în jurul punctului excitat.

Obținerea unui focar electric cu incidente paroxistice tipice în timpul declanșării unei crize epileptice pe masa de operație, focar care corespunde topografic cu zona corespunzătoare de manifestări clinice ale crizei declanșate, constituie un criteriu prețios de identificare și de limitare a *zonei epileptogene* (fig. 120). Excitările corticale la pacientul treaz constituie o metodă suplimentară de control înainte de a proceda la excizia focarului epileptogen. Cu ajutorul ei putem verifica dacă manifestările clinice obținute prin excitarea focarului bănuit corespund cu manifestările clinice ale crizelor spontane ale bolnavului. Valoarea electrocorticografiei, la care se adună și avantajul explorării vizuale a leziunilor scoarței convexitale, este indiscutabilă în formele de epilepsie, în care focarul epileptogen este limitat în această zonă;

— dispariția anomaliilor electrice iritative după excizia focarului epileptogen (fig. 121, a, b, c, d). Rolul electrocorticografiei în epilepsiile localizate, în zonele cu funcții importante (rolandică, temporală) este prețios. Delimitarea mai precisă a activității patologice constituie un ghid pentru extirparea cît mai economică a scoarței cerebrale, ținînd seama de importanța funcțională a acestor zone.

Din păcate, există zone de scoarță, care, fiind situate în regiuni greu accesibile, nu permit o înregistrare electrocorticografică precisă, așa cum este cazul pentru scoarța inferomedială a lobului temporal, scoarța medială a emisferului, scoarța lobului orbitar. În afară de aceasta electrocorticografia singură nu poate tranșa următoarele situații, care nu pot fi lămurite decît prin metoda stereoelectroencefalografică : crize clinice focalizate fără exteriorizare EEG ; anomaliile intercritice bilaterale, cu punct de plecare pe fața internă a emisferelor, descărcări paroxistice de suprafață, asociate cu focare subcorticale, focare temporale bilaterale asincrone și independente, punctul de plecare al epilepsiilor parțial difuze, efectele stimulării rinencefalului asupra traseului profund și de suprafață ; depistarea unui focar de substanță cenușie în substanța albă a lobului temporal, generator de crize psihomotorii complexe, existența unei căi comune de descărcare subcorticală. Toate acestea diminuează din valoarea metodei electrocorticografice, dar nu o exclud, ea putînd fi folosită cu folos într-un timp ulterior, după ce stereoelectroencefalografia a eliminat existența unui focar profund și a delimitat precis focarul de suprafață. Aceste dezavantaje ale electrocorticografiei sînt compensate de stereoelectroencefalografie care permite amplasarea electrodului în orice punct de pe scoarță în structurile subcorticale sau din trunchiul cerebral.

ROLUL ELECTROCORTICOGRAFIEI ÎN UNELE FORME DE EPILEPSIE

În epilepsiile localizate, cu focar cortical superficial extern (regiunea occipitală, parietală, rolandică), aportul adus de electrocorticografie este prețios. Delimitarea mai precisă a activității patologice constituie un ghid

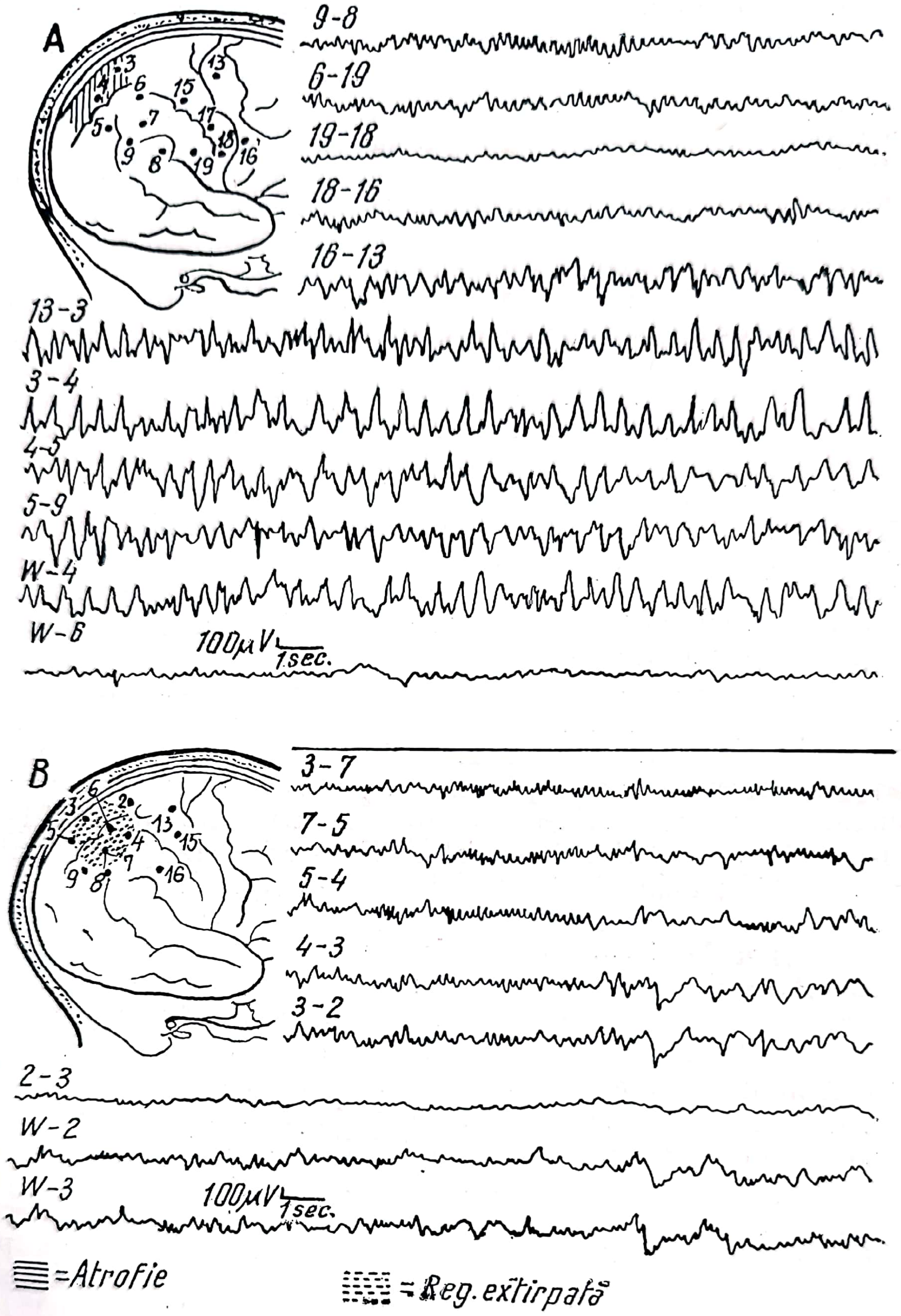

A
9-8
6-19
19-18
18-16
16-13
13-3
3-4
4-5
5-9
W-4
W-6
100µV
1sec.
3
4
5
6
7
8
9
13
15
16
17
18
19
B
3-7
7-5
5-4
4-3
3-2
2-3
W-2
W-3
100µV
1sec.
2
3
4
5
6
7
8
9
13
15
16
=Atrofie
=Reg. extirpată

Fig. 120 — A. Electrocorticografia bolnavului D.N. înainte de excizie. Se constată descărcări paroxistice de unde delta și complexe vîrf-undă sub electrozii 3 și 4 (girusul parietal superior), cu fenomene de iradiație sub electrozii învecinați (5 și 13). În timpul înregistrării acestor paroxisme spontane, bolnavul prezintă un debut de criză ale cărei manifestări clinice sînt similare cu cele prezentate anterior și sînt notate în partea de jos a traseului; B. ECoG a aceluiași caz, după excizia focarului epileptogen. Se remarcă apariția ritmului de bază care se interferează cu unde lezionale (teta și delta) polimorfe.

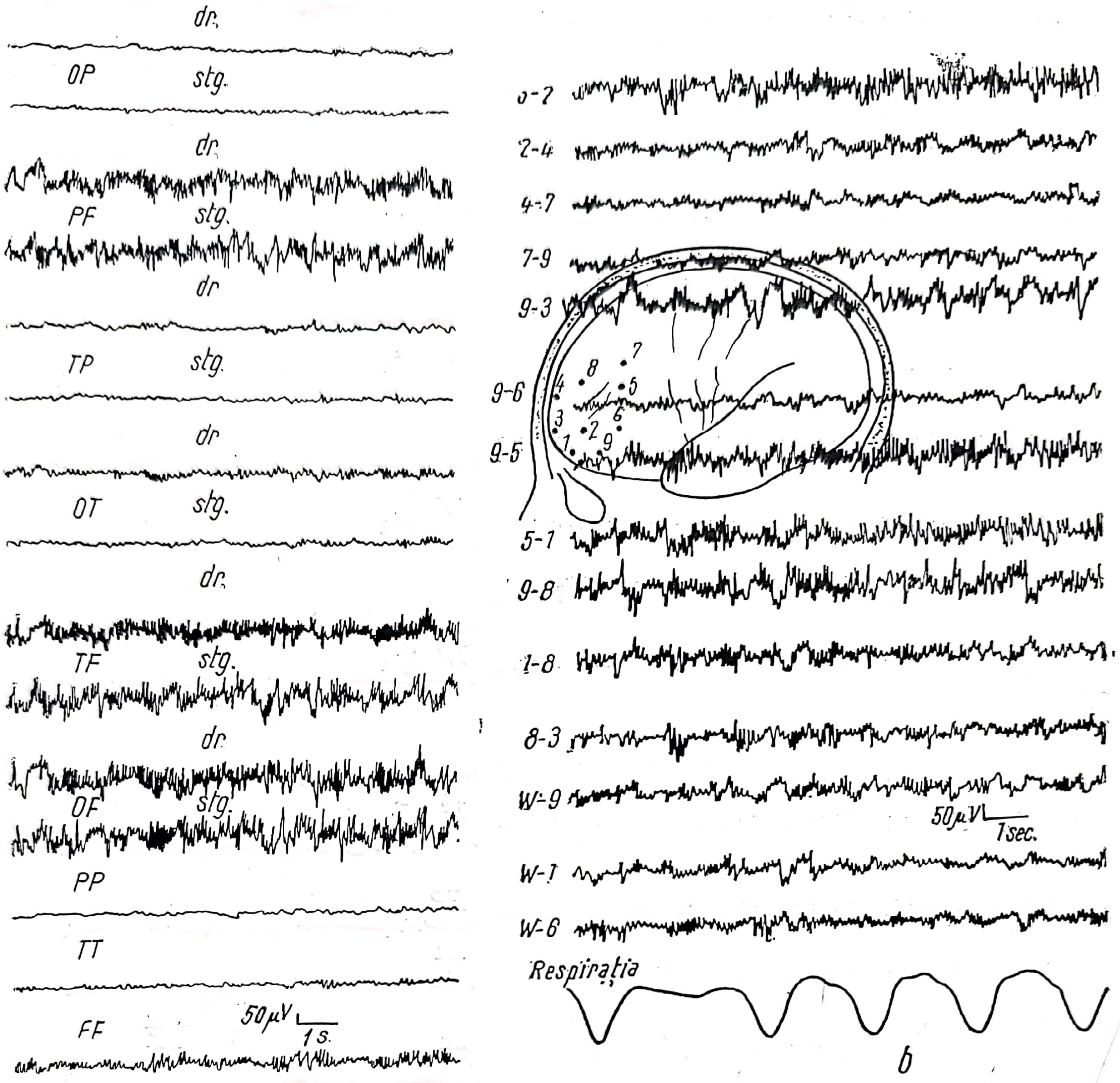

dr.
OP
stg.
dr.
PF
stg.
dr
TP
stg.
dr
OT
stg.
dr.
TF
stg.
dr.
OF
stg.
PP
TT
FF
50µV
1 s.
0-2
2-4
4-7
7-9
9-3
9-6
9-5
5-1
9-8
1-8
8-3
W-9
W-1
W-6
1
2
3
4
5
6
7
8
9
50µV
1sec.
Respirația
b

Fig. 121 a, b, — Crize de epilepsie tardiv generalizate. Examenele EEG seriate aduc unde ascuțite, bifrontal, mai pronunțate în emisfera stîngă (*a*). Examenul anatomic intraoperator nu pune în evidență modificări. Examenul electrocorticografic: disritmie generalizată. Sub electrodul 3 și 8 apar anomalii iritative (*b*).

pentru o extirpare cît mai economică a scoarței cerebrale, ținînd seama de importanța funcțională a acestor zone. În epilepsia temporală cu focar cortical extern (cazurile sînt foarte rare), electrocorticograma aduce același aport ca în celelalte forme de epilepsie convexitară.

Cînd focarul este localizat în emisfera majoră, electrocorticografia este chemată să semnaleze prezența și natura anomaliilor electrice în regiunile posterioare ale acestui lob și, prin aceasta, să precizeze frontiera eventualei rezecții, care să nu prejudicieze funcția vorbirii.

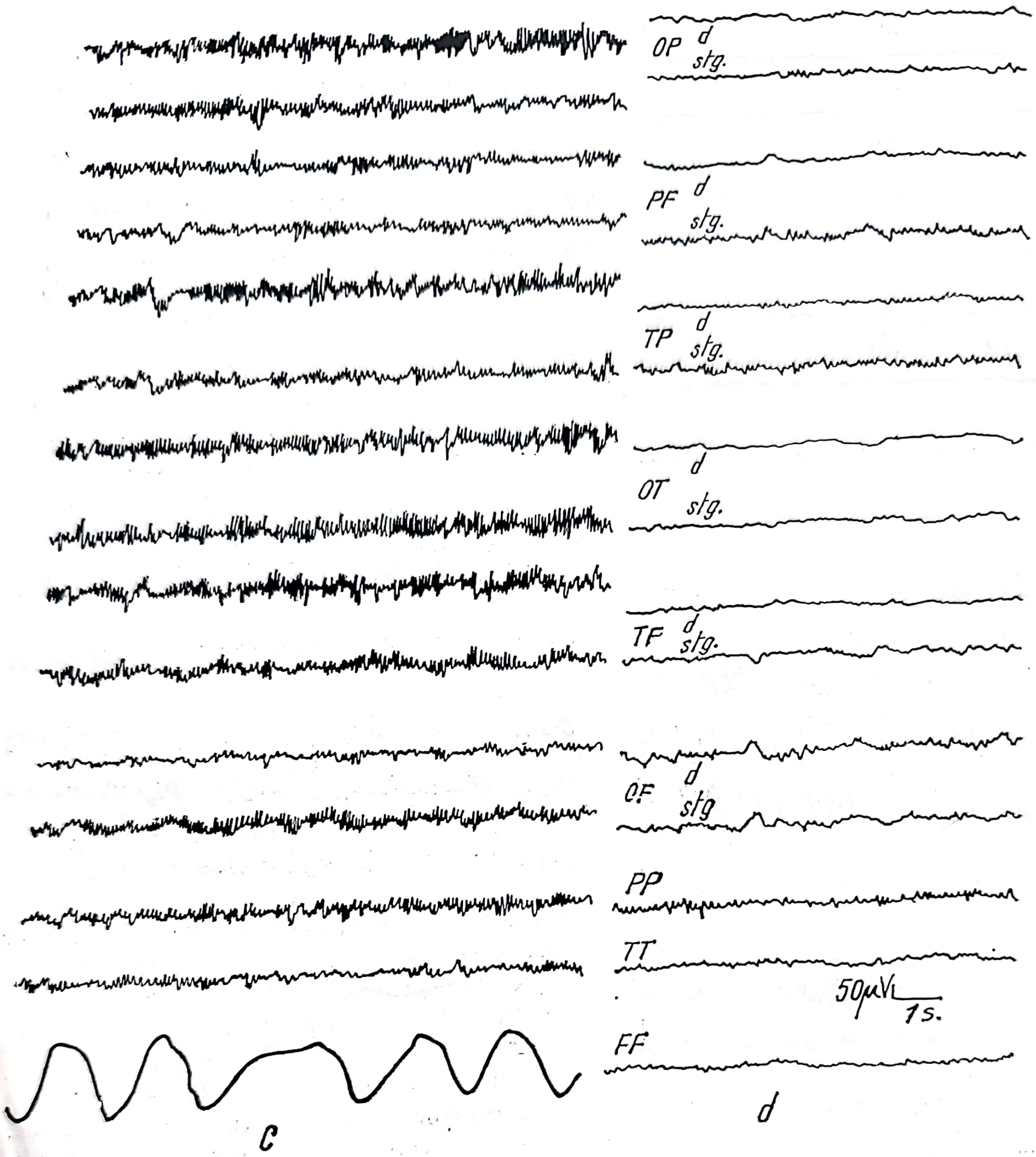


Fig. 121 c, d. — Se coagulezaă sub electrodul 8 și 3. Controlul electrocorticografic după coagulare nu mai indică anomalii iritative (*c*). Controlul EEG postoperator la 6 luni arată ștergerea anomaliilor bioelectrice iritative (*d*).

În epilepsia temporală profundă, subcorticografia este cea care depistează localizarea și eventual întinderea focarului primar. Electrocorticografia își reia rolul după extirparea regiunii temporale în explorarea structurilor învecinate restante (insulă, opercul, frontal, hipocampul rămas și regiunile posterioare). Persistența anomaliilor cu caracter focal indică necesitatea extirpării lor. În epilepsiile a căror leziuni sînt așezate pe fața internă a emisferelor, subcorticografiei îi revine rolul de identificare și de localizare a focarului, mai ales cînd acesta se găsește amplasat anterior în zone „mute”.

APORTUL ŞI LIMITELE STEREOELECTROENCEFALOGRAFIEI

(Cîncă, 1974, 1979)

Aportul rămîne esenţial în epilepsiile operabile care nu se pretează la investigaţii electrocorticografice. În epilepsie stereoelectroencefalografia permite identificarea originii şi a modalităţii de propagare a descărcării paroxistice; în acest fel, ea contribuie la evidenţierea şi delimitarea topografică a zonei epileptogene şi a structurilor cerebrale antrenate secundar în desfăşurarea fenomenelor paroxistice. Avînd posibilitatea de explorare funcţională mai complexă şi mai precisă, stereoelectroencefalografia se aplică în special cazurilor de epilepsie secundară în care însă localizarea focarului epileptogen este greu de definit prin datele clinice, radiologice şi EEG (epilepsiile temporale, rinencefalice, epilepsiile generalizate secundar). Pentru a nu se crea confuzii, trebuie subliniat faptul că numărul acestora rămîne însă limitat, selecţionarea lor avînd la bază criteriile clasice de indicaţie operatorie: epilepsii secundare atestate clinic şi paraclinic şi a căror crize frecvente nu pot fi controlate pe cale medicamentoasă. Bilanţul investigaţiilor funcţionale stereotaxice poate oferi neurochirurgului 3 posibilităţi de conduită: identificarea zonei epileptogene localizată într-o regiune care permite extirparea ei; identificarea zonei epileptogene primitive la nivelul unor formaţiuni a căror extirpare ar duce la tulburări funcţionale grave (zona motorie, teritoriul de elaborare şi integrare a vorbirii etc.); ea poate însă evidenţia concomitent structurile care joacă rol important în propagarea şi întreţinerea paroxismelor (pacemaker) întreruperea acestor circuite fiind indicată cînd explorarea nu poate furniza date suficient de clare şi precise privind localizarea zonelor epileptogene, cînd evidenţierea mai multor focare epileptogene sau localizarea acestora la nivelul unor teritorii ar prejudicia funcţii importante, intervenţia fiind contraindicată. Aplicînd explorările funcţionale stereotaxice la un număr mare de bolnavi, Bancaud, Talairach şi colab. (1965) au reuşit să delimiteze mai precis unele forme ale epilepsiei temporale (în special rinencefalice); tot ei au demonstrat că la baza multor cazuri de epilepsie „centrencefalică" stau leziuni primitive epileptogene ale cortexului frontalei interne sau orbitare. Limitele stereoelectroencefalografiei au la bază unele dezavantaje ale acestei metode; acestea pot genera în unele situaţii cauze de eroare (Brazier, 1956; Jasper, 1956; Hill, 1957); introducerea electrozilor în explorări acute poate determina uneori manifestări electrice spontane prin excitaţia mecanică pe care o exercită electrodul asupra structurilor abordate; morfologia şi persistenţa modificărilor electrice pot constitui elemente de diferenţiere faţă de descărcările paroxistice epileptice; introducerea electrozilor cronici poate provoca unele reacţii tisulare care pot determina artefacte sau descărcări neurogene, în special cînd sînt plasate în formaţiuni cu prag scăzut de excitabilitate; în cazul întrebuinţării electrozilor de oţel sau platină izolaţi cu substanţe neorganice, s-a demonstrat că influenţa acestor reacţii este nesemnificativă; necunoaşterea însă precisă a pragului de excitabilitate pentru toate formaţiunile subcorticale face ca diferenţierea unei postdescărcări fiziologice de una „epileptogenă" să fie dificilă; coroborarea complexă a informaţiilor obţinute în contextul explorării stereotaxice permite depăşirea acestei dificultăţi. Schema operaţiei este următoarea: anestezia preferențială este cea locală sau neuroleptanalgezie deoarece în multe cazuri este necesară colaborarea sau participarea bolnavului în aprecierea răspunsurilor la stimulările corticale. Utilizarea anesteziei generale este limitată la copii și la bolnavi cu stare de agitație. Calea de abord este prin volet centrat de leziune dar cu dimensiuni depășind pe cele presupuse pe care le are leziunea. Practicarea unui lambou dural și desfacerea eventualelor aderențe secundare traumatismului. În acest fel este expusă aria corticală în care există leziunea epileptogenă. Identificarea leziunii și a limitelor ei față de țesutul cerebral indemn se face prin electrocorticografie care înscrie din aria epileptogenă vîrfuri de voltaj înalt pe un fond de alterări cu prag de excitabilitate scăzut și cu post-descărcare lentă, în contrast cu undele uniforme, sinusoidale, culese din parenchimul cerebral perilezional. După ce aria epileptogenă a fost astfel delimitată, se procedează la verificarea exactității limitelor ei. Controlul se face prin stimulări corticale ale ariei și care trebuie să inducă crizele clinice sau cel puțin aura lor. Excizia ariei epileptogene după identificarea și delimitarea ei, se efectuează după mai multe modalități. Dacă aria epileptogenă este localizată pe convexitatea creierului, excizia se efectuează cortico-subcortical; dacă este localizată în lobul temporal se preferă lobectomia temporală. Dacă există cicatrice meningo-cerebrală, extirparea acesteia se face deasemenea după modalități diferite: blocul cicatriceal se va extirpa în întregime pînă la țesutul cerebral aparent sănătos, cu condiția ca leziunea să nu fie situată într-o arie cerebrală foarte diferențiată funcțional. O cicatrice foarte superficială va fi extirpată, dacă este posibil, prin disecție leptomeningeală și a aderențelor ei corticale. Dacă există o cicatrice întinsă sau cicatrice multiple, în principiu operația este contraindicată dar se poate proceda la coagularea acestor zone sau la hemisferectomie, în special la copii. Această ,,corticectomie hemisferică'' se bazează pe principiul că leziuni grave într-un emisfer cerebral indică perturbări funcționale și în emisferul controlateral. Metoda este utilizată mai puțin în epilepsia posttraumatică și de fapt ea aparține tratamentului unor cazuri de encefalopatie infantilă cu hemiplegie și epilepsie.

ANALIZA REZULTATELOR POSTOPERATORII

(Arseni și Simionescu, 1971)

Cu excepția emisferectomiei, pe care o vom considera separat, mortalitatea generală postoperatorie a scăzut astăzi sub 1% în celelalte intervenții. Noțiunea de vindecare în epilepsie este apreciată diferit de autori. Unii socotesc vindecați bolnavii care după 2—5 ani de la operație nu mai prezintă crize și nici nu iau tratament anticonvulsivant. Alții, cum ar fi Penfield și colab. (1958) socotesc vindecați bolnavii care nu mai prezintă crize postoperator dar continuă totuși să ia doze mici de anticonvulsivante. În ceea ce privește rezultatele funcționale postoperatorii, ele nu pot fi apreciate global și nu vor trebui considerate în funcție de factorii etiologici și morfopatologici care au generat epilepsia.

1. *Epilepsia posttraumatică*. Se accentuează din nou faptul că masa cicatriceală este principalul factor epileptogen și că zona de scoarță pericicatriceală, chiar dacă mai arată unele accidente EEG paroxistice după ablația cicatricei, nu constituie un factor epileptogen postoperator, cu condiția,

bineînțeles, ca învelișul pial al acestei zone să fie conservat (Rasmussen, 1970). În epilepsia posttraumatică pentru cicatrice meningocorticale, vindecările variază între 45 și 60% din cazuri, iar ameliorările între 40 și 55% din cazuri (fig. 16).

2. *Epilepsia temporală.* Vindecările în epilepsia temporală dacă lobectomia a fost efectuată corect, oscilează între 50 și 60% din cazuri, iar ameliorările ating uneori 30%. Trebuie subliniat faptul că procentul vindecărilor nu depășește 25% în cazul epilepsiei temporale cu focar bilateral după lobectomie unilaterală. În ceea ce privește tulburările psihice în epilepsia temporală, dacă sînt minore, ele se ameliorează spectacular. Dacă însă preoperator au fost severe, ele rămîn fie staționare sau chiar se accentuează. Bolnavii cu epilepsie temporală, care au suferit o lobectomie temporală (1/3 anterioară pe emisferul dominant) și care au putut fi urmăriți postoperator, timp îndelungat (pînă la 12 ani în seria lui Blakemore și Falconer, 1967), au prezentat unele alterări persistente ale gnoziilor superioare. Astfel s-a observat o întîrziere și defecte în capacitatea de a învăța după stimuli verbali și auditivi. Deși reversibilă în timp, această tulburare poate persista 3 sau mai mulți ani (*Blakemore* și *Falconer* — 1967). În alte statistici, rezultatele după lobectomie sînt mai variabile : 37% vindecări și pînă la 60% ameliorări (*Stepien* și *Mepel*, 1965) ; 40% vindecări și 50% ameliorări în secția de neurochirurgie din București. În epilepsia temporală cu focar epileptogen unilateral, intervențiile stereotaxice au dat rezultate asemănătoare, ele prezentînd și avantajul unei tehnici mai ușoare pentru bolnavi și urmate de complicații postoperatorii neînsemnate. Astfel, distrugerea amigdalei și a cornului Ammon a dus la dispariția crizelor în 60% din cazuri, iar tulburările psihice au fost ameliorate în 80% din cazuri (*Narabayashi* și *Mizutani*, 1970 ; *Remamurathi* și *colab.*, 1970).

3. *Epilepsia din hemiplegia infantilă.* Analiza rezultatelor îndepărtate după emisferectomie este greu de făcut, deoarece intervenția este grevată de o morbiditate tardivă de 38%. Această morbiditate tardivă se explică prin cîteva complicații majore postoperatorii, hemoragia intracraniană (*pînă la 30%*), hidrocefalia internă cu loculația cornului sfenoidal a ventriculului lateral restant, dezechilibrul hidroelectrolitic, hemisideroze și, în fine, cea mai de temut, angajarea emisferului restant cu compresiunea trunchiului cerebral (*Mathew* și *colab.*, 1970). Aceste complicații ridică mortalitatea generală postoperatorie pînă la 32% (*Wilson*, 1970 ; *Falconer* și *Wilson*, 1969). Pentru aceste motive este bine ca indicația operatorie să nu depășească 15% din grupul hemiplegiilor infantile cu crize convulsive. Alți autori (*Laine* și *colab.*, 1969) au publicat o mortalitate de 10% dar timpul de urmărire al bolnavilor operați fiind scurt, nu s-a ținut seama de mortalitatea tardivă. Ca rezultate bune postoperatorii s-a notat pînă la 82% din cazuri dispariția crizelor și pînă la 93% ameliorări psihice și comportamentale (*Wilsch*, 1970 ; *Falconer* și *Wilson*, 1969 ; *Frugoni*, *Terzian* și *Benedetti*, 1966 ; *Obrador*, 1966). În seria lui *Pagni* (1967) dispariția crizelor după emisferectomie a fost notată în 75% din cazuri, pentru o durată cuprinsă între 1 și 11 ani de la emisferectomie, iar ameliorarea coeficientului intelectual în 55% din cazuri. Emisferectomia a fost încercată și în cazurile care prezentau din punct de vedere EEG, neuroradiologic și psihiatric contraindicații, obținîndu-se uneori rezultate satisfăcătoare (*David* și *colab.*, 1967). Alți autori au obținut rezultate neconcludente în emisferectomie (*Wocjan*

și *Zielinska*, 1966). Personal, preferăm în locul emisferectomiei clasice o corticectomie lărgită, a cărei întindere este determinată de aspectul electrocorticogramei. Această metodă asigură aceleași rezultate bune postoperator și în plus înlătură cele mai multe din complicațiile tardive amintite. În fine, comisurotomia interemisferică a fost propusă ca o alternativă mai avantajoasă a emisferectomiei în crizele convulsive rebele ale encefalopatiei infantile (*Luessenhob*, 1970).

4. *Facomatozele*. În epilepsia din cadrul clinic al facomatozelor, menționăm pe scurt rezultatele postoperatorii în cîteva serii mai complete. Astfel, boala Burneville, în forma ei frustă, cu epilepsie strictă focalizată și fără deficite mintale mari, se pot obține ameliorări ca în cazul lui *Perier* și *Achslogh* (1964), deși timpul cît a fost urmărit bolnavul este scurt. Dar în seria lui *Perot* și *colab.* (1966) s-au obținut în 40% din cazuri sistarea crizelor, iar în 60% o reducere a frecvenței lor. În boala Sturge-Weber, însoțită și de epilepsie, primele încercări operatorii prin lobectomie, împreună cu malformația vasculară, au dat rezultate slabe (*Aschslogh*, 1964). Crizele s-au rărit pentru un timp, pentru a reapărea cu frecvența inițială. Pentru aceste motive, *Aschslogh* (1964) a recurs la emisferectomie, după care rezultatele au fost incomparabil mai bune atît în ceea ce privește crizele, cît și deficitele intelectuale. Tot din aceste motive s-a recomandat ca să se efectueze cît mai de timpuriu, după verificarea diagnosticului, chiar înaintea apariției crizelor convulsive.

5. *Epilepsia parțială continuă*. În epilepsia de tip Kojevnikov s-a obținut prin electrocoagularea nucleului ventrolateral al talamusului, sistarea crizelor în 40% din cazuri (*Shefer* și *Nesterov*, 1965).

6. *Epilepsia majoră fără focalizare, epilepsia minoră și epilepsia mioclonică*, reprezintă un grup foarte dificil de definit din punct de vedere al indicațiilor operatorii. Eșecul total al terapiei anticonvulsivante și frecvența foarte mare a crizelor au determinat practicarea unor leziuni pe cale stereotaxică în masa nucleilor mediali ai talamusului sau *campotomia uni-* sau *bilaterală Wycis* și *Spiegel*, 1969; *Chiorino* și *colab.*, 1968; *Jinnai* și *Mukawa*, 1970). Prin aceste intervenții s-au obținut pînă la 85% dispariția crizelor, sau o reducere importantă a frecvenței lor. Tulburările psihice care apar uneori, în special după campotomie bilaterală, fac discutabile aceste rezultate.

Evoluția postoperatorie. După operație se vor da antiepileptice preventiv și se va face controlul EEG. În caz de evoluție favorabilă clinică și EEG se va întrerupe medicația progresiv. Instituirea unui vast program de recuperare medicală și profesională completează și finalizează rezultatele tratamentului neurochirurgical.

Concluzii. Chirurgia poate rezolva astăzi cu succes, într-un bun număr de cazuri, crizele de epilepsie, număr care, deși redus, poate constitui — dat fiind dramatismul acestei boli — un motiv de satisfacție profesională.

BIBLIOGRAFIE

ARSENI, C., CINCA, I. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1964, 17, 5, 585.
ARSENI, C., CINCA, I., CRISTESCU, C., SIMIONESCU, M., NICOLA, N. — *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 1963, 8, 5, 409 — 428.
ARSENI, C., OPRESCU, I. — Traumatologie cranio-cerebrală, Ed. med., 1972.
ARSENI, C., SIMIONESCU, M. — *Viața Med.*, 1971, 22, 1051 — 1055.

Arseni, C., Simionescu, M., Nicola, N., Cinca, I., Cristian, C. — *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 1963, 8, 3, 193 — 201.

Arseni, C., Terzi, A., Cristian, C., Roman, I. — *St. Cerc. Neurol.*, 1966, 11, 6, 483 — 493.

Aschslogh, J. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1964, 10. 5, 523 — 549.

Bancaud, J. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1959, 5, 1, 55.

Bancaud, J., Talairach, J. — La stéréo-electroencephalographie dans l'épilepsie, Ed. Masson, Paris, 1965, 8, 321.

Blakemore, C. B., Falconer, M. A. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1967, 30, 4, 634 — 637.

Brazier, M. A. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol*, 1956, 8, 532.

Chiorino, R. J. — *Neurochirurgie*, 1968, 26, 3, 143 — 147.

Cinca, I. — Metode speciale de investigaţie a sistemului nervos central, în : Tratat de Neurologie, vol. I, sub redacţia C. Arseni, Ed. medicală, 1978.

David, M., Pradat-Mikol, F., Misibel, J. — *Neuro-chir.*, 1967, 8, 3, 399 — 411.

Falconer, M. A., Wilson, P. J. E., — *J. Neurosurg.*, 1969, 30, 4, 413 — 426.

Furgoni, P., Terzian, A., Benedetti, A. — *Minerva Neurochir.*, 1966, 10, 4, 340 — 341.

Hill, D. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1957, 50, 899.

Hirch. J., Sachs, M., Arfel, G., Buisson-Ferey, J. — *Rev. Neurol. (Paris)*, 1961, 105, 3, 230 — 235.

Jasper, H. — *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 526.

Jinnai, D., Mukawa-Forel, J. — *Confin. Neurol. (Basel)*, 1970, 32, 2 — 5, 307 — 315.

Laine. F., Privet, P., Osson, D. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1969, 10. 5, 507 — 522.

Luessenhop, A. J. — *Amer. Surg.*, 1970, 36, 6, 265 — 268.

Mathew, M. T. J., Abraham-Chandy, J. — *J. Neurol. Neurosurg., Psychiat.*, 1970, 33, 3, 372 — 375.

Narabayashi, H., Mizutani, T. — *Conf. Neurol. (Basel)*, 1970, 32, 289 — 297.

Obrador, S. — *Minerva neurochir.*, 1966, 10, 4, 363 — 366.

Pagni, C. A. — *Neuro-chir. (Paris)*, 1967, 13, 3, 413 — 416.

Penfield, W., Jasper, H. — Temporal lob epilepsy indication for operation and surgical technique. Temporal lob epilepsy, Ch. C. Thomas, Springfield, Ill., 1958.

Ramamurthi, B. — *Confin. Neurol. (Basel)*, 1970, 32, 2 — 5, 316 — 321.

Rasmussen, T. — *Epilepsia*, 1970, 11, 1, 27 — 28.

Shefer, D. G., Nesterov, L. N. — *Vop. Neurochir. (URSS)*, 1965, 29, 1, 8 — 11.

Stepien, L., Mempel, E. — *Neurol. Neurochir. Psychiat. (Polonia)*, 1965, 15, 3, 464 — 466.

Wilson, P. J. E. — *Brain*, 1970, 93, 1, 147 — 180.

Wocjian, J., Zielinska, J. — *Neurol. Neurochir. Psychiat. (Polonia)*, 1966, 16, 5, 555 — 561.

Wycis, H. T., Spiegel, E. A. — *J. Neurosurg.*, 1969, 30, 6, 708 — 713.

XVI

PROBLEME DE TERAPIE INTENSIVĂ ÎN BOLILE NEUROLOGICE

DAN ALEXIANU

INTRODUCERE

Frecvența complicațiilor respiratorii, circulatorii și de alte naturi în bolile neurologice a impus crearea secțiilor de T. I. ca unități fizice, funcționale și administrativ independente.

Aceste unități sînt strîns legate și trebuie să coopereze cu secțiile de neurologie, medicină internă, neurochirurgie, pediatrie, boli infecțioase. Aceste secții s-au născut în cadrul diferențierii terapiei intensive pe specialități, a diferențierii urgenței, postanesteziei, postoperator etc.

Bolile neurologice care impun T. I. sînt în principal trombozele și hemoragiile cerebrale, nechirurgicale, cu sau fără comă, bolile musculare, cu insuficiență respiratorie, meningoencefalite și mielite, status epileptic, comă depășită.

Mulți pacienți din T. I. neurologie prezintă comă sau tulburări de conștiență. Dintre situațiile acute din medicina clinică cea mai dificilă este tratarea unui pacient comatos, deoarece coma este un simptom ce reprezintă manifestarea insuficienței metabolice centrale din cauze diferite și nu o entitate patologică specifică.

Eforturile terapeutice trebuie îndreptate spre menținerea și restabilirea spre normal a funcțiilor vitale concomitent cu eforturile terapeutice de suprimare a bolii neurologice: asigurarea unui aport adecvat de oxigen, menținerea unei volemii, echilibru hidroelectrolitic, acidobazic și nutritiv adecvat bilanțului zilnic, reducerea hipertensiunii intracraniene, oprirea crizelor epileptice, tratament corect antiinfecțios, controlul temperaturii, antidoturi specifice.

CLASIFICAREA COMEI ȘI TERMINOLOGIA

Nu există un consens unanim de folosire a termenilor. Pentru ușurarea comunicării conținutul termenilor este interpretat diferit de filozofi, psihologi, psihiatri, neurochirurgi, neurologi, același sindrom purtînd nume diferite în diferite specialități.

Noi denumim conştienţă starea de veghe a unui pacient.

În practică operăm aprecierea gradului de profunzime a comei după clasificarea lui C. Arseni, 1972.

Dechaume şi Jouvet au propus clasificarea comelor după perceptivitate (P), reflectivitate (R) şi răspunsul la stimulii dureroşi (D), aplicînd tot grade separate pentru cele 3 elemente amintite.

Teasdale a stabilit o scară a comei utilă pentru practica zilnică de îngrijire a comei. Se va ţine seama dacă s-au administrat sedative — de exemplu barbiturice — pentru reducerea metabolizării.

REECHILIBRAREA RESPIRATORIE

În esenţă, toate eforturile terapeutice vizează ameliorarea aportului de oxigen la creier.

Practic, restabilirea unei ventilaţii normale ocupă primul loc pe lista priorităţilor (înaintea decompresiunii chirurgicale (cînd este cazul), prin aceasta urmărindu-se nu numai ameliorarea schimburilor gazoase la nivelul plămînului ci şi efectele favorabile ce se obţin prin diminuarea hipertensiunii intracraniene şi de aici asupra circulaţiei cerebrale şi deci a transportului de oxigen la nivelul creierului.

Instituirea unei ventilaţii eficiente este primul pas în întreruperea cercului vicios ce leagă creierul lezat de modificările activităţii respiratorii.

Prevenirea şi tratamentul complicaţiilor pulmonare rămîne pentru medicul reanimator problema cea mai importantă în toată perioada de comă şi chiar în convalescenţă.

Indiferent unde se află pacientul : la locul accidentului, în cursul transportului, în camera de gardă, în timpul îngrijirii în salonul de terapie intensivă, principiile tratamentului insuficienţei respiratorii rămîn aceleaşi în ordinea urgenţei :

a) Eliberarea şi menţinerea libertăţii căilor respiratorii.

b) Ventilaţie adecvată cît mai precoce.

c) Menţinerea perfuziei tisulare prin corectarea hipovolemiei, acolo unde este cazul.

d) Decompresiunea chirurgicală (unde este cazul).

e) Ameliorarea circulaţiei cerebrale prin înlăturarea perturbărilor ce cresc presiunea intracraniană, corectarea hipercapniei ca şi a hipocapnei extreme.

f) Corectarea hipoxemiei :

— ameliorarea schimburilor gazoase la nivelul membranei alveolo-capilare prin ameliorarea ventilaţiei alveolare şi tratamentul complicaţiilor pulmonare ;

— diminuarea consumului exagerat de O_2 prin suprimarea contracturii, a efortului respirator crescut şi a hipertermiei ; îmbogăţirea în O_2 a aerului inspirat (oxigenoterapie) ;

— ameliorarea funcţiei de transport a O_2 de către sînge prin corectarea anemiei şi alcalozei gazoase (efectul Bohr).

Realizarea acestor deziderate permanente se face prin mijloace ce diferă în funcţie de momentul şi locul intervenţiei.

1. PRIMUL AJUTOR LA LOCUL ACCIDENTULUI ȘI ÎN CURSUL TRANSPORTULUI

Primul ajutor la locul accidentului este dat, de obicei, de persoane necalificate. Educația sanitară cu însușirea unor noțiuni elementare de resuscitare este preconizată și se practică din ce în ce mai larg pe scară mondială, cît și la noi în țară, prin intermediul mijloacelor de educare în masă RTV — școli, mari întreprinderi. În practica noastră am întîlnit multe cazuri în care intervenția unor persoane cu asemenea cunoștințe au salvat viața.

Dacă tehnicile simple de resuscitare respiratorie — compresiunea ritmică a toracelui și respirația gură la gură, sînt cunoscute și practicate de acești „laici'', am constatat că măsurile elementare de eliberare a căilor respiratorii sînt practicate extrem de rar chiar de personalul de autosalvare.

Este foarte probabil că o bună parte dintre pacienți — uneori recuperabili — mor la locul accidentului sau în cursul transportului prin asfixie, datorită aspirației bronhice, vomă.

În condițiile în care nu există posibilitatea intubației și aspirației care să mențină sonda permeabilă, numai gravitația poate preveni scurgerea lichidelor din faringe în trahee :

a) Se va așeza bolnavul în decubit lateral, cu cavitatea bucală în punctul cel mai decliv (poziție de comă), favorizînd astfel scurgerea secrețiilor în afară.

b) Se va încerca provocarea reflexului de tuse.

c) Se va evita căderea bazei limbii în faringe prin susținerea mandibulei ; la nevoie se va folosi o pensă linguală sau se va introduce o pensă faringiană.

2. MĂSURI DE URGENȚĂ ÎN CAMERA DE GARDĂ

Înaintea oricărei alte măsuri se procedează la eliberarea căilor respiratorii și asigurarea unei ventilații eficiente.

a) *Intubația traheală.* Preferăm intubația nasotraheală cu sonde din material plastic — PVC silicon-acrilo-nitriți.

După aspirația materiilor străine, pînă la permeabilizarea completă a căilor respiratorii, este bine să spălăm arborele bronșic prin instilații de ser bicarbonatat și soluție de hidrocortizon, mai ales acolo unde a existat reflux acid de conținut gastric. Asociem administrarea i. v. de corticoizi în caz de suspiciune de sindrom Mendelsohn.

b) *Corectarea perfuziei tisulare,* cînd este cazul.

c) *Rezolvarea problemelor diagnostice urgente.* În cazuri foarte urgente, examenul general și neurologic se face concomitent cu resuscitarea respiratorie și circulatorie.

După un bilanț general al leziunii se va hotărî natura și ordinea investigațiilor necesare stabilirii unui diagnostic precis ECHO, computer, tomograf

În cazul în care semnele de localizare indică necesitatea angiografiei iar confirmarea unui hematom intracranian impune intervenția chirurgicală, o ușoară hiperventilație în timpul anesteziei va ameliora circulația cerebrală și va diminua tumefierea și congestia creierului, ameliorînd condițiile operatorii.

În același timp, controlul ventilației asigură o oxigenare corectă a sîngelui arterial și prin aplicarea de presiuni intermitent pozitive corectează și previne eventuale atelectazii, punctul de plecare al multor complicații pulmonare și cerebrale.

Folosirea agenților osmotici în controlul HIC și al edemului cerebral după traumatismele cranio-cerebrale ni se pare discutabilă ; oricum, ea trebuie făcută cu mult discernămînt.

3. ÎNGRIJIREA RESPIRAȚIEI ÎN PERIOADA DE STARE A COMELOR

Rămîne problema principală în tratamentul acestei afecțiuni.

a) Menținerea libertății căilor respiratorii :

Intubația nasotraheală nu este o soluție tranzitorie, poate fi menținută cîteva ore pînă la 2—3 zile, uneori mai mult la copii.

În practica noastră menținem traheea intubată — cît mai mult posibil — în intenția de a evita riscurile unei traheostomii în cazul în care bolnavul își recapătă conștiența ; această metodă, deși ușor de practicat și fără mari riscuri, are o serie de dezavantaje care fac dificilă menținerea ei îndelungată.

b) Traheostomia — este metoda ce stă la baza tratamentului insuficienței respiratorii la comatos.

Atît în experiența noastră, cît și a altor autori, credem că traheostomia trebuie făcută cît mai rar.

Avantajele traheostomiei, deși cunoscute, le reamintim :

— reduce spațiul mort, ameliorînd ventilația alveolară ;

— diminuează rezistența, ușurînd dinamica respirației ;

— evită obstacolele mecanice de la nivelul faringelui și laringelui ;

— prin pierderea de căldură datorită evaporării pulmonare, contribuie la reducerea hipertermiei.

Dezavantajele :

— favorizează infecția arborelui respirator ; cum acest lucru este aproape inevitabil la comatoși și insuficienți respiratori, ea este mai ușor de tratat prin traheostomie ;

— favorizează uscarea secrețiilor și formarea de cruste ;

— necesită îngrijirea laborioasă, deci mijloace tehnice și personal calificat.

Tehnica traheostomiei — este îndeobște cunoscută ; insistăm totuși asupra cîtorva precauții care, într-o practică îndelungată s-au dovedit a fi importante :

— Hemostază corectă.

— Rondela traheală să se decupeze la nivelul inelului 2—3, lezarea primului inel sau a cricoidului dă stenoze tardive iar traheostomia prea joasă prezintă riscul unor complicații mediastinale.

Ancorarea orificiului traheal la piele este necesară pentru a ușura recanularea în primele zile ; prin această metodă am avut însă stenoze tardive, datorită suturii traheale ce se face la acest nivel. De aceea, am încercat fixarea traheei prin intermediul unei rondele decupată din 3 părţi şi rabatată în sens caudal; marginea liberă a acestui căpăcel se fixează lejer la piele, diminuînd astfel tracţiunea şi cudura traheei şi delimitînd în acelaşi timp orificiul de traheostomie şi scurgerea secreţiilor spre mediastin.

COMPLICAŢIILE PRECOCE ALE TRAHEOSTOMIEI

— *Hemoragia* este cea mai de temut. Deşi în literatură sînt citate cazuri de hemoragii grave prin lezarea sau eroziunea unui vas mare, noi nu am avut asemenea cazuri la bolnavii din lotul prezentat, nici în practica anterioară.

— *Emfizemul subcutanat*, mai rar cel mediastinal, s-a datorat de obicei lipsei de etanşeitate a canulei traheale.

La copii, traheostomia pune probleme dificile şi am efectuat-o numai în indicaţii stricte. În aceste cazuri, am evitat excizia unei rondele care, la dimensiunile mici ale traheei poate slăbi în asemenea măsură inelele încît la decanulare traheea se poate colaba sau cuda. De aceea, am preferat doar efectuarea unei incizii şi fixarea ei laxă la perete.

ÎNGRIJIREA TRAHEOSTOMIEI

Este probabil munca cea mai importantă dar în acelaşi timp cea mai dificilă în îngrijirea unui bolnav comatos, prin faptul că cere multă minuţiozitate, perseverenţă şi conştiinciozitate din partea personalului.

Chiar în momentul deschiderii traheei, am constatat de multe ori prezenţa unor secreţii purulente ce sînt zvîrlite la distanţă prin tusea provocată de iritaţia traheei.

După canulare, aceste secreţii trebuie aspirate cu blîndeţe şi cu multă perseverenţă, pentru a putea menţine libere căile respiratorii, uneori timp de cîteva săptămîni, fără a leza, pe cît posibil, mucoasa bronşică.

Aspiraţia se face în condiţii de absolută sterilitate, în perioade ce nu trebuie să depăşească 20—30′ pentru a nu provoca o scădere marcată a concentraţiei de O_2 în aerul alveolar, prin oprirea temporară a ventilaţiei.

Trebuie să avem mereu în minte faptul că prin traheostomie se exclude porţiunea superioară a căilor respiratorii cu un rol bine definit în fiziologia respiraţiei; acela de a filtra, încălzi şi umidifica aerul inspirat. Aceste funcţii trebuie înlocuite artificial.

Umidificarea mucoasei traheobronşice este indispensabilă, deoarece uscarea ei după traheostomie este unul din inconvenientele majore ale acestei intervenţii: secreţiile îngroşate formează cruste şi dopuri ce nu pot fi aspirate şi care, astupînd lumenul bronhiolelor, creează focare de atelectazie mai mult sau mai puţin întinse. În plus, activitatea cililor este posibilă numai la un anumit grad de umiditate.

Aerul din cameră, chiar complet saturat, la 20—22°C îşi pierde din umiditatea relativă cînd este inspirat şi încălzit la temperatura corpului, uscînd astfel căile respiratorii.

Barbotoarele prin care este trecut oxigenul înainte de administrare s-au dovedit complet insuficiente.

Am folosit un timp nasul artificial, care dă o umiditate de circa 80%, dar inconvenientele sale — creşterea spaţiului mort şi riscul de obstrucţie — ne-au determinat să renunţăm la această metodă.

Instilaţiile de ser fiziologic în trahee au fost foarte utile; de asemenea, îngrijirea bolnavilor în corturi de oxigen, pe lîngă avantajul unei atmosfere îmbogăţită cu acest gaz, a păstrat şi un grad de umiditate folositor.

Foarte eficace s-au dovedit însă instilaţiile cu substanţe fluidificante de tipul ,,Alevaire'' sau ,,Bisolvon''; ele fluidifică în timp foarte scurt şi mobilizează secreţiile din ramificaţiile cele mai fine ale arborelui bronşic.

Utilizarea nobulizatoarelor cu ultrasunete aduce umidificarea cea mai eficientă fiind şi calea de hidratare a pacientului, în special la sugari şi copii. Preţul de cost ridicat al aparatului face folosirea sa nu prea uşoară.

Oxigenoterapia — este întotdeauna indicată.

Administrarea O_2 în corturi la bolnavii hipoxici a ridicat tensiunea arterială a acestora cu circa 20—25 mmHg, iar administrarea lui direct pe canula traheală printr-o sondă fină a ridicat presiunea arterială O_2 cu peste 40 mmHg; această metodă nu poate fi folosită mult timp, deoarece jetul continuu de O_2 usucă mucoasa traheei.

La traumatizaţii cranio-cerebrali gravi, în perioada acută, nivelele normale de saturaţie cu O_2 a sîngelui arterial s-au putut obţine numai aspirînd secreţiile traheobronşice şi îmbunătăţind conţinutul aerului inspirat în O_2. Efectul aspiraţiei durează numai cîteva minute, dar îmbogăţirea aerului inspirat înlătură fluctuaţiile în saturaţie de O_2 a sîngelui arterial.

Trebuie menţionat că gradele de desaturaţie obişnuite nu produc cianoză, mai ales în prezenţa anemiei atît de frecvente la aceşti bolnavi; de aceea beneficiul oxigenoterapiei este lesne subestimat fără un control permanent al gazelor sanguine.

c) *Controlul ventilaţiei*. De la început trebuie să subliniem că evaluarea — atît a ventilaţiei, cît şi a situaţiei neurologice a pacientului — se face numai după eliberarea căilor respiratorii şi resuscitarea respiratorie şi circulatorie corectă.

După intubaţie şi aspiraţia conţinutului traheal, este indicată asistarea respiraţiei şi oxigenoterapie timp de cîteva minute, pentru a suprima hipoxia şi hipercapnia, a diminua tumefierea creierului şi implicit, a restaura circulaţia cerebrală şi oxigenarea adecvată a centrilor nervoşi.

În acelaşi timp, aplicarea de presiuni pozitive intrapulmonare va produce insuflaţia alveolelor atelectaziate prin obstrucţia şi hipoventilaţia iniţială, înlăturînd pericolul extinderii lor şi a suprainfectării şi ameliorînd în acelaşi timp schimburile gazoase la nivelul membranei alveolo-capilare.

După cum am mai remarcat, după resuscitare asistăm de cele mai multe ori la o ameliorare evidentă a stării neurologice: coma se superficializează, pupilele devin reactive, contractura şi rigiditatea prin decerebrare se atenuează sau dispar, iar bolnavul răspunde mai prompt şi mai adecvat la stimuli. O respiraţie de tip depresiv, uneori chiar agonică, revine la normal sau, cel mai frecvent, se transformă în hiperventilaţie.

HIPOVENTILAŢIA PRIN LEZIUNE CENTRALĂ IRECUPERABILĂ

Dacă, însă, după o resuscitare corectă coma rămîne profundă, cu flacciditate a cefei, cu midriază fixă, bradipnee, bradicardie, hipoxemie şi hipercapnie evidenţiate prin examenul de laborator, protezarea respiraţiei nu influențează prognosticul fatal al unei leziuni de asemenea gravitate. Excepție fac numai cazurile în care depresiunea neurologică și respiratorie se datorește unei compresiuni cerebrale acute ; în asemenea situații, decompresiunea chirurgicală de maximă urgență poate fi salutară în unele cazuri.

Mai există o categorie de bolnavi la care — în experiența noastră — protezarea deficitului respirator nu a avut nici un rezultat ; aceștia sînt bolnavii care în cursul unei evoluții obișnuite fac brusc stop respirator și intră în stare de comă profundă.

În asemenea cazuri, cauza poate fi o hemoragie la nivelul unor zone vitale și resuscitarea, apoi protezarea respirației rămîne ineficientă. În rarele cazuri în care bolnavii și-au reluat respirația spontană, aceasta a fost ineficientă și tranzitorie, urmată în scurt timp de o nouă apnee.

HIPERVENTILAȚIA

Am văzut că ,,sindromul de hiperventilație'' este forma de respirație cea mai obișnuită la comatoșii gravi, recunoscînd atît cauze centrale — acidoza L.C.S. sau lezarea centrilor ce participă la integrarea mecanismului complex al respirației — cît și cauze periferice — insuficiența pulmonară și hipoxemia consecutivă.

Atunci cînd tahipneea este excesivă, în loc să compenseze aceste deficiențe, nu face decît să le agraveze prin diminuarea ventilației alveolare, creșterea consumului de O_2, epuizarea musculaturii respiratorii și vasoconstricția cerebrală cu accentuarea hipoxiei și acidozei la acest nivel.

INT, oxigenoterapia, tratamentul complicațiilor pulmonare, administrarea de substanțe alcalinizante contribuie la remedierea acestei perturbări atît prin diminuarea H.I.C., ameliorarea circulației cerebrale și implicit a acidozei centrale, cît și prin ameliorarea homeostaziei la nivelul alveolei pulmonare.

În perioada acută de ,,furtună neurovegetativă'', hiperventilația ce însoțește descărcările de trunchi cerebral face parte dintr-un sindrom de hipertonie vegetativă simpatică determinată de leziuni situate la nivelul porțiunilor superioare ale triunchiului cerebral. Ea are un aspect deosebit de grav, atît prin intensitatea și durata ei, cît și prin faptul că este însoțită de alte tulburări grave : hipertensiune arterială uneori foarte ridicată, contractură generalizată ce poate merge pînă la opistotonus, hipertermie, transpirații profuze etc.

SEDAREA BOLNAVULUI ȘI COMBATEREA FEBREI

Tratamentul medicamentos al hiperventilației neurogene.

În aceste situații, frecvente mai ales la tineri și la copii — noi am folosit cu rezultate foarte bune administrarea unui amestec de Fentanyl 0,05 mg cu DHB 2,5 mg i. m. repetat la 4—6 ore sau mai des ; sau unor amestecuri litice conținînd petidină, clorpromazin, prometazin, Hydergine, Valium — 10 mg administrat în doze fracționate intravenos în situații acute, apoi intramuscular la 2—3—4 ore, ca doză de întreținere.

Contractura cedează aproape complet, hipertermia poate fi ușor controlată prin împachetări reci și curenți de aer (ventilatoare), fără riscul unui frison, extrem de nociv la acești bolnavi.

Excitații minime — în cazul de față simpla atingere a pielei — declanșează asemenea descărcări.

După administrarea intravenoasă a 3 ml din amestecul litic, atît crizele spontane, cît și cele provocate de excitanți, devin abia schițate de 2—3 respirații profunde.

Acest tratament trebuie continuat cu doze de susținere administrate la intervale de 3—4 ore intramuscular (la nevoie mai des) în toată perioada acută, care durează în general 7 — 10 zile.

În tot acest timp, temperatura corpului trebuie menținută sub 37°C.

VENTILAȚIA MECANICĂ

Autorii vizează nu numai scăderea mortalității prin boli neurologice, ci mai ales ameliorarea calității supraviețuirii prin evitarea extinderii leziunilor secundare.

Tratamentul constă în controlul mecanic al ventilației la bolnavii cu leziuni apreciate ca recuperabile.

În vederea diminuării H.I.C. prin ameliorarea fluxului sanguin cerebral, presiunea parțială a CO_2 în sîngele arterial este menținută în limitele considerate optime pentru situația cerebrală și anume, între 25—30 mm Hg, iar presiunea parțială a O_2 arterial la 100—105 mm Hg.

În afară de aceste avantaje, prin ventilația mecanică poate fi controlată toată gama de modificări fiziopatologice lezării SNC (ischemice, hemoragice) :

- pierderea reflexelor protectoare ale căilor respiratorii ;
- prevenirea sau suprimarea atelectaziilor difuze ;
- remedierea inegalităților de ventilație/perfuzie date de o serie de leziuni pulmonare prezente la bolnavul grav neurologic, care în cursul respirației spontane duc la o activitate respiratorie crescută cu scăderea uneori periculoasă a $PaCO_2$, fără o ameliorare a PaO_2;
- prin curarizare se suprimă contractura, efortul respirator ineficient, care poate crește consumul de O_2 cu mai mult de 15% fără nici un beneficiu pentru bolnav. În același timp, eliminînd riscul frisonului, temperatura poate fi mai ușor controlată.

Ținînd seama de poate aceste avantaje, hiperventilația controlată pare metoda cea mai rațională ; ea cere însă mijloace tehnice adecvate : monitorizarea continuă a presiunii intracraniene, a F.S.C., a gazelor sanguine , a lactatului LCS etc., precum și o supraveghere constantă.

În bolile neuromusculare, ventilația mecanică are rezultate spectaculare și creează intervalul de timp necesar corectării defectului bolii, dacă este posibil.

Cea mai lungă ventilație mecanică în boli neuromusculare la noi în țară este de peste patru ani. Acești bolnavi pun mari probleme de dependență de aparat.

În ischemiile cerebrale și hemoragii — studii comparative nu au dovedit pînă în prezent avantajul ventilației mecanice.

REECHILIBRAREA VOLEMICĂ

Reechilibrarea volemică a bolnavului grav acut neurologic depinde în primul rînd de prezența uneia sau mai multor căi venoase de perfuzie.

Sistemul venos poate fi abordat :

1. Cu ace sau catetere semirigide pentru 1—7 zile, inserate în venele periferice.

2. Cateterizarea percutană sau denudarea unei vene cu inserarea cateterului pînă într-o venă mare, cel mai bine venele mari din sistemul cav superior. Durata menținerii cateterului pînă la 45 de zile.

3. Tunelizarea cateterului la distanță de locul puncției. Durata menținerii cateterului 3—6 luni.

Tehnicile de cateterizare percutană a venelor din sistemul cav superior sînt cele mai lipsite de riscuri și complicații după datele de literatură și experiența noastră. Citām tehnicile cele mai curent folosite și riscurile lor pentru medicul practician.

Tehnica cateterizării venei cave superioare folosind puncția venei jugulare externe. Puncția venei jugulare externe nu ridică dificultăți deosebite, fiind o venă superficială, vizibilă. Deoarece cateterizarea întîmpină adesea greutăți la trecerea cateterului în vena subclavie, am folosit rar această metodă. Se adaugă faptul că, în caz de colaps, vena este greu abordabilă.

Tehnica cateterizării venei cave superioare folosind puncția venei subclavii. Calea subclaviculară descrisă de Aubaniac (1952), precum și variantele sale, păcătuiesc prin faptul că nu prezintă repere anatomice precise (dovadă și numărul mare de variante propuse), iar acul trebuie să străbată un traseu lung în grosimea mușchilor mare pectoral și subclavicular. Cea supraclaviculară a fost propusă de Joffa (1965).

1. *Poziția bolnavului* : pacientul este așezat în decubit dorsal, în Trendelenburg 10—20° pentru a crește presiunea venoasă și a evita aparița emboliei gazoase. La bolnavul anesteziat și respirat mecanic, importanța poziției diminuează, presiunea venoasă putînd fi controlată prin intermediul presiunilor din circuitul anestezic (suprimarea presiunilor negative). Capul bolnavului va fi ușor rotat de partea opusă puncției. Rotarea exagerată a capului, prin extensia forțată a musculaturii gîtului, modifică rapoartele anatomice îngreunînd puncția. Este contraindicată așezarea de perne sub capul sau umerii pacientului, această poziție favorizînd lezarea domului pleural. Membrul superior de partea puncției va fi așezat de-a lungul corpului, mîna căutînd să atingă genunchiul. La obezi sau la cei cu clavicule scurte sau verticalizate, este necesar ca un ajutor să tragă brațul bolnavului paralel cu trunchiul pentru a aduce clavicula într-o poziție cît mai orizontală.

2. *Poziția operatorului* : medicul se plasează la capul bolnavului, de partea puncției. Deși Joffa afirmă că puncția se efectuează pe dreapta sau stînga, în funcție de operator (stîngaci sau dreptaci), noi considerăm că acest amănunt este nesemnificativ după un antrenament mai îndelungat. Preferăm cateterizarea venei subclaviculare drepte deoarece :

— prezintă un traiect mai scurt și mai direct către vena cavă superioară ;
— domul pleural este mai jos situat ;
— absența canalului toracic.

Subliniem că în caz de traumatism toracic, se preferă partea lezată (Feiler, 1969).

3. *Dezinfecția pielii* este obligatorie ca pentru orice intervenție chirurgicală.

4. *Anestezia locală* se recomandă a se efectua de rutină chiar la bolnavii comatoși. Atragem atenția în mod deosebit că stimulii dureroși declanșează la bolnavul în comă o tahipnee cu respirații ample ce favorizează producerea emboliei gazoase (accidentele embolice din statistica noastră s-au produs în exclusivitate la astfel de bolnavi).

5. *Material necesar*. Pentru puncționarea venei utilizăm ace cu olivă de 5 cm cu diametru de 2,5 mm. Folosirea acelor prea groase mărește riscul emboliei gazoase, al pneumotoraxului sau al sîngerării în cazul puncționării accidentale a arterei. Acele mai lungi și mai subțiri scad aceste riscuri. Întrebuințăm seringa *Record* de 5 ml avînd etanșeitate perfectă cu acul. Pentru realizarea cateterizării după metoda Szeldinger, folosim strune metalice specifice *(Kiffa*-Suedia) sau improvizate (cel mai adesea din corzi de chitară nota „La“, cositorite la capete pentru a nu leza endovena).

Întrebuințăm catetere de polietilenă autoclavabile, de diverse dimensiuni. Este de preferat folosirea cateterelor radioopace.

6. *Puncția și cateterizarea venei*. Se puncționează pielea la vîrful unghiului format de marginea superioară a claviculei cu inserția laterală — claviculară — a mușchiului sternocleidomastoidian. Acul plasat pe direcția bisectoarei acestui unghi pătrunde caudal și medial sub un unghi de minus 10—15° față de planul frontal. Respectarea acestui unghi propus de Joffa pentru evitarea lezării domului pleural, este discutată de unii autori: Brettel (1969), Freeman (1968), Hardaway (1967). Experiența noastră confirmă părerea acestora: unghiul acului cu planul frontal poate varia fără riscuri în limitele de minus 15° și plus 15°.

Acul adaptat etanș la seringă, avansează lent, în seringă creînd o presiune negativă. La circa 0,5—4 cm (rareori mai profund) de tegumente, acul pătrunde în venă. Puncționarea venei se recunoaște:

— fie prin senzația de „scăpare în gol“;
— fie prin refularea sîngelui în seringă.

Uneori acul poate depăși peretele posterior al venei. De aceea se recomandă retragerea lentă a acului, creînd în seringă o presiune negativă. Refularea bruscă a sîngelui confirmă plasarea corectă a acului.

7. Odată confirmată prezența acului în lumenul venei, deconectarea seringii în vederea cateterizării trebuie făcută cu deosebită grijă, pentru a evita pătrunderea aerului în sistemul circulator. Bolnavului conștient i se recomandă reținerea respirației sau efectuarea manevrei Valsalva pînă la introducerea strunei metalice și retragerea acului. În celelalte cazuri, acul va fi obstruat fie prin aplicarea degetului, fie prin aplicarea unui dop de plastic.

Etapa următoare este reprezentată de introducerea strunei metalice în lumenul venei prin intermediul acului, circa 10 — 11 cm. În cazurile în care presiunea venoasă este foarte scăzută, introducerea strunei trebuie efectuată foarte repede, pe cît posibil, în timpul fazei expiratorii. În eventualitatea în care introducerea strunei nu se poate face (vîrful strunei se lovește de peretele venei), se va încerca rotirea acului pentru orientarea bizoului într-o poziție favorabilă. Experiența noastră a arătat că bizoul trebuie orientat medial. Pentru ghidare obișnuim să notăm poziția bizoului pe amboul acului printr-o crestătură. Folosirea strunelor metalice speciale *Kiffa*, care au vîrful foarte moale, înlătură posibilitatea acestui incident.

După plasarea strunei în interiorul venei se retrage acul, apoi, folosind struna drept mandren, se introduce cateterul de plastic. De multe ori este necesară secţionarea pielii pentru uşurarea pătrunderii cateterului. Alteori, cînd intenţionăm să inserăm un cateter cu diametru mai mare, efilăm cateterul prin tracţiune lentă urmată de secţionarea lui la locul îngustat. Odată introdus în venă, datorită elasticităţii materialului, precum şi temperaturii mai ridicate (37—38°), cateterul îşi va recăpăta dimensiunea iniţială — lucru confirmat la scoaterea lui. Prin această metodă am realizat cateterizarea venei subclavii folosind catetere cu diametre de 3—4 mm.

După plasarea cateterului în venă şi retragerea strunei, este obligatorie verificarea poziţiei corecte a cateterului prin aspirarea sîngelui în seringă. Aspirarea trebuie efectuată blînd pentru a nu colaba cateterul. De cele mai multe ori coloana de sînge apare urcînd în cateter, fapt care dovedeşte plasarea corectă. Dacă coloana de sînge este pulsatilă, există certitudinea plasării cateterului în cordul drept şi trebuie retras cîţiva centimetri. În cazurile dubioase, introducerea pe cateter a unei substanţe radioopace sub controlul radioscopic, este edificatoare.

Fixarea cateterului la tegumente are o importanţă deosebită pentru evitarea scoaterii accidentale, sau a emboliei prin cateter.

Tehnica cateterizării venei cave superioare folosind puncţia venei jugulare profunde. Căutînd să evite unul din accidentele grave ale puncţionării venei subclavii — lezarea domului pleural — autorii anglosaxoni au descris, în ultimii ani, diferite tehnici de cateterizare a venei cave superioare prin puncţionarea venei jugulare profunde. Toţi autorii sînt de acord că puncţionarea venei jugulare profunde drepte este de preferat, deoarece cateterizarea cavei se face mult mai uşor, vena jugulară dreaptă, trunchiul anonim şi cava fiind aproximativ în linie dreaptă. În stînga există riscul lezării canalului toracic şi a domului pleural care este mai ridicat.

English şi colab. (1969), Mostert şi colab. (1970) descriu o tehnică particulară. Puncţia se face pe bolnav anesteziat, curarizat şi ventilat mecanic. Bolnavul este aşezat în decubit dorsal, în Trendelenburg 16—20° pentru a creşte presiunea venoasă şi a destinde vena, cu capul rotat spre stînga. Puncţionarea pielii se face fie în locul unde vena jugulară se palpează cel mai bine (English), fie la 5—6 cm deasupra claviculei, în afara carotidei comune, a cărei pulsaţii se palpează ~~cu uşurinţă~~ (Mostert). Bazaţi pe experienţa noastră, considerăm că palparea carotidei reprezintă reperul cel mai sigur. Acul are o înclinaţie de 30—40° faţă de planul frontal, şi este îndreptat caudal şi uşor lateral către treimea internă a claviculei, străbătînd muşchiul sternocleidomastoidian sau trecînd pe sub acesta. Perforarea fasciei cervicale medii şi a peretelui venos poate fi simţită ca o „scăpare în gol", dar semnul sigur rămîne aspirarea în seringă a sîngelui. Uneori puncţia este transfixiantă şi sîngele refulează în seringă — în care se creează vid — la retragerea lentă a acului.

Jeringan şi colab. (1970) puncţionează vena jugulară profundă la două laturi de deget deasupra claviculei, pe marginea laterală a muşchiului sternocleidomastoidian, vîrful acului fiind orientat caudal şi medial către furculiţa sternală.

English şi colab. (1969), Daily şi colab. (1970) descriu o altă tehnică de puncţionare a jugularei profunde care, prin reperele musculare, uneori foarte bine evidenţiate, totdeauna însă palpabile, poate fi folosită în cazuri de urgenţă (stop cardiac, şoc hipovolemic) şi pe pacient neanesteziat. Puncţia se face la vîrful triunghiului format de cele două inserţii caudale ale muşchiului sternocleidomastoidian cu marginea superioară a claviculei. Acul plasat sub un unghi de 30° faţă de planul frontal, este orientat caudal şi uşor lateral spre articulaţia condrosternală a primei coaste, pătrunzînd în extremitatea inferioară a venei jugulare profunde sau în vena anonimă. Această tehnică nu evită posibilitatea lezării domului pleural.

Pentru cateterizarea venei jugulare profunde am folosit de asemenea tehnica Szeldinger (cu strună metalică). Dat fiind că traiectul cateterului prin părţile moi este mai lung decît în cazul cateterizării venei subclavii, trebuie asigurată o perfectă etanşeitate între cateter şi strună. Dacă este cazul, aceasta se poate realiza prin efilarea cateterului.

INCIDENTE ŞI COMPLICAŢII

1. Este de subliniat, în primul rînd, absenţa accidentelor (exceptînd puncţia accidentală a arterei şi a hematoamelor) în cateterizarea cavei superioare, sub anestezie generală, indiferent de calea de abord. Acest lucru ne îndreptăţeşte să recomandăm efectuarea cateterizării cavei superioare în orice operaţie de anvergură, cînd se estimează pierderi mari de sînge sau cînd monitorizarea PVC se impune. De asemenea, în cazurile care necesită îngrijiri postoperatorii de lungă durată.

2. Atrage atenţia numărul mare de embolii gazoase şi numărul relativ şi mai mare de decese din statistica noastră. Menţionăm, însă că toate aceste accidente s-au produs la bolnavi comatoşi, care, fie că hiperventilau datorită afecţiunii craniocerebrale, fie că prezentau tulburări neurovegetative marcate, cu colaps circulator şi hipovolemie. Credem că bolnavii comatoşi care hiperventilează sau sînt agitaţi, sînt cei mai susceptibili să facă astfel de accidente. De aceea, la aceşti bolnavi este necesară o anestezie locală foarte bună sau chiar anestezie intravenoasă de scurtă durată.

Subliniem, de asemenea, faptul că aceste accidente au survenit la începutul experienţei noastre. Antrenamentul operatorului este de mare importanţă, motiv pentru care recomandăm antrenarea pe cadavru sau pe bolnavul anesteziat şi ventilat mecanic, la care riscul emboliei gazoase, şi chiar al pneumotoraxului, este nul. Considerăm că sînt necesare măsuri de precauţie în manipularea ulterioară a perfuziilor de cateter.

3. Embolia prin cateter este o complicaţie gravă. În cazul nostru, cateterul a fost extras prin intervenţie chirurgicală din artera pulmonară. În literatură sînt citate embolii prin cateter, mai ales cînd s-a folosit setul Intracoth, cateterul fiind secţionat de bizoul acului prin manevre neadecvate. Statisticile din literatură prezintă acest accident chiar în cazul cateterizării venelor membrelor. În tehnica folosită de noi, cauza acestui accident s-a datorat în exclusivitate insuficienţei fixării cateterului şi, mai ales, insuficienţei urmăriri ulterioare. Folosirea cateterelor radioopace uşurează mult localizarea cateterelor „pierdute".

4. Complicațiile pleuropulmonare sînt posibile în tentativa de puncționare a venei subclaviculare precum și în puncționarea venei jugulare profunde în porțiunea sa inferioară. După Defalque, frecvența complicației variază în funcție de doi factori : experiența operatorului și constituția fizică a pacientului.

Dintre complicațiile de acest gen notăm : pneumotoraxul, hidrotoraxul (spontan sau prin perfuzarea de lichide în cavitatea pleurală) și hemotoraxul (prin lezarea plămînului, prin leziune venoasă sau arterială, sau prin perfuzarea de sînge). Posibilitatea inundării arborelui respirator cu lichid de perfuzie a fost semnalată (Eistere, 1966). De asemenea, perfuzarea de lichide în mediastin (Otteni, 1971 și Giradeau, 1972).

Recunoașterea acestor complicații deosebit de grave are o importanță mare. Pentru depistarea pneumotoraxului se recomandă efectuarea de radiografii pulmonare în cazul apariției unor simptome suspecte : durere, tuse uscată, aspirare de aer, dispnee, cianoză, agitație, murmur vezicular diminuat sau absent. De asemenea, după puncții laborioase, chiar în absența oricăror simptome : pentru evitarea celorlalte complicații pleuropulmonare posibile, controlul plasării corecte a cateterului în venă este obligatoriu înainte de începerea oricărei perfuzii.

În cazul apariției pneumotoraxului sau hidropneumotoraxului de cele mai multe ori devine necesar drenajul cu aspirație continuă.

Pentru prevenirea acestor complicații se recomandă :

— respectarea riguroasă a tehnicii ;

— antrenamentul operatorului (pe cadavru) ;

— puncția este contraindicată la persoanele cu afecțiuni pulmonare grave sau traumatisme toracice ; la aceștia din urmă se preferă totuși partea lezată ;

— puncția nu trebuie efectuată bilateral decît după controlul radiologic.

5. Față de alte statistici din literatură, faptul că în cazuistica noastră nu am înregistrat cazuri de plasare a cateterului în afara venei (pleură, mediastin), ne face să credem că asocierea cateterizării cu tehnica Szeldinger este superioară altor procedee, cu condiția ca struna să fie suficient de flexibilă și să nu se forțeze introducerea ei.

6. Statistica confirmă datele din literatură care susțin absența trombozelor sau a tromboflebitelor venoase sistemului cav superior. Au fost semnalate tromboze ale venei subclavii, mai ales sub forma unor mici depozite de fibrină în jurul cateterului sau cheaguri între vîrful cateterului și peretele venei. Acești trombi se organizează de obicei, aproximativ în 7 zile și mobilizîndu-se produc doar embolii mici fără manifestări clinice. Autopsiile efectuate în clinica noastră confirmă aceste păreri.

Cît privește tomboza venei jugulare profunde, nu pare a fi semnalată în literatură ca o complicație a cateterizării. Lipsa trombozelor în acest teritoriu venos s-ar datora următoarelor :

— calibrul mare al venei, debit sanguin mare, lipsa spasmului venos, care fac cateterul să plutească fără a atinge intima venei ;

— cateterul introdus în aceste vene mari reduce relativ puțin fluxul sanguin venos, iar trombii mici care, eventual, se formează nu duc la obstrucția venei ;

— fluxul sanguin mare diluează substanțele iritante, antrenează rapid bacteriile și împiedică depozitarea plachetelor și tromboza.

Deși aceste condiții există și în venele mari din sistemul cav inferior, frecvența mult mai mare a accidentelor tromboembolice în acest teritoriu rămîne un fapt încă neexplicat.

7. Puncția accidentală a arterei și hematoamele nu reprezintă un accident supărător. Compresia manuală a regiunii timp de cîteva minute rezolvă acest incident.

8. S-au semnalat, cu totul excepțional, și alte complicații :
— lezarea plexului brahial, fără sechele ;
— lezarea simpaticului cervical cu sindrom Claude Bernard-Horner (la puncția jugularei profunde) ;
— lezarea canalului toracic la puncția subclaviei stîngi, manifestată prin aspirarea de limfă în seringă (Otteni, 1973) ;
— perforarea cordului cu tamponadă ;
— tulburări de ritm cardiac ;
— pericardită iritativă cînd cateterul este plasat în urechiușă ;
— perforarea traheei, tiroidei sau timusului, mai ales la copii.

SOLUȚII PERFUZABILE

SOLUȚII DE AMINOACIZI

Glucoză 5, 10, 20% ; soluția fiziologică (NaCl izoton) ; soluție polielectrolitică : I 1,88 g NaCl în 5% glucoză ; II 0,45 g NaCl în glucoză ; III 0,55 g NaCl în 10% glucoză ; IV 0,9 g NaCl în 5% glucoză ; soluție bicarbonat 14‰ — 42‰ și 84‰ ; soluție ClK 74‰ — fiole de 10—20 ml (eventual) ; soluție ClNa 58‰ ; Manitol 20% ; soluție THAM 3,6%.

Amestecurile de electroliți și glucoză tip Darrow, Ringer, Ringer-Lactat se fabrică industrial sau în laboratorul farmaciilor. Bilanțul clinic și de laborator decide asupra soluțiilor de folosit, urmărindu-se menținerea unor condiții de hemodiluție și rheologii adecvate.

EDEMUL CEREBRAL

Progresele din ultimele decenii în științele fundamentale : chimie, farmacologie, neuropatologie, medicina experimentală au adus contribuții la perfecționarea tehnicilor de obiectivare experimentală, paraclinică și clinică, rezultînd în final o mai bună cunoaștere a patologiei edemului cerebral ; prin aceasta s-a ajuns la perfecționarea mijloacelor de prevenire și combatere a edemului cerebral.

Există în literatură numeroase lucrări care încearcă să clasifice diferitele tipuri de edem cerebral după diferite criterii dar ele nu fac obiectul prezentei lucrări. Din punct de vedere clinic evolutiv împarte edemul cerebral în :

I. — *Supraacut* — care se observă în timpul operațiilor neurochirurgicale în special la copii, apare extrem de rar și numai dacă sînt lezate anumite zone din lobul orbitar sau planșeul ventriculului IV ; acest tip de edem cerebral cedează uneori la administrarea de NaCl 10% i. v. dar nu cedează la nici o altă medicație.

2. — Edemul cerebral acut entitate polimorfă.

3. — Edemul cerebral „cronic" care uneori poate avea caracter de pseudotumoare nu cedează la NaCl 10%.

Concepţiile asupra patogeniei edemului cerebral au fost dominate de controversa dacă spaţiul extracelular este sau nu funcţional. Confuzia a fost creată de unii autori care au publicat lucrări imediat după apariţia microscopului electronic 16, părere confirmată de studiile de chimie ale lui Robin.

Din lucrările lui Nicholls şi Kuffler, Horstman şi Meves, Van Harreveld şi Baethmann, Reulen, rezultă că există un spaţiu extracelular foarte mic în sistemul nervos central, dar care este funcţional. În mare parte însă, rolul de spaţiu extracelular în sistemul nervos este preluat de celulele gliale care sînt bogate în Na, sărace în K şi care sînt sediul principal al leziunilor în edemul cerebral.

Aceste date de patogenie a edemului cerebral au fost precizate cu tehnica de fixare a ţesutului cerebral prin freezing-drying sau freezing-substitution şi anume imersînd ţesutul în momentul recoltării direct în azot lichid la —180°C, ceea ce diminuează artefactele prin tehnicile clasice de fixare : perfuzia la animale şi imersia la om direct în glutaraldehidă la +4°C. Cu aceste metode s-au răsturnat concepţiile după care spaţiul extracelular în sistemul nervos central nu ar fi funcţional.

Există numeroase opinii asupra localizării fluidului de edem în edemul cerebral, asupra compoziţiei şi concentraţiei în diferiţi compuşi (proteine, electroliţi), asupra diferitelor tipuri de edem şi încercări de a clasifica edemele după aceste criterii.

În adresa prezidenţială a lui I. Klatzo, din anul 1967, se arată că edemul cerebral nu este o leziune unică şi deosebeşte două tipuri lezionale :

— *edemul vasogenic* — tip edemul traumatic sau experimental modelul prin aplicare locală a frigului, şi

— *edemul citotoxic* — tip edemul din bolile generale sau experimental modelul prin intoxicaţie cu diferiţi blocanţi metabolici : 2, 4 DNP, 6-aminonicotinamida.

În tipul de edem cerebral vasogenic s-a dovedit experimental că în zona traumatică este lezată bariera hemato-encefalică. Electroliţii şi proteinele se răspîndesc la distanţă de aria traumatizată în substanţa albă, în raport cu timpul scurs din momentul producerii edemului cerebral. Studii cu substanţe de tip peroxidaza cu greutate moleculară 43000, au dovedit că joncţiunile strîmte reprezintă bariera responsabilă de prevenirea pătrunderii trasorului în parenchim alături de infestarea glială.

În edemul citotoxic, leziunea interferează cu diferite trepte ale metabolismului energetic din celula glială. În intoxicaţia experimentală cu Trietilzinc, cu 2,4 dinitrofenol, este inhibată fosforilarea oxidativă, în intoxicaţia cu 6-aminonicotinamidă se produc piridin dinucleotide din NAD sau NADH ce duc la insuficienţă de coenzime în reacţia de transfer de electroni în lanţul respirator ; de asemenea, inhibă dehidrogenazele NADP—dependente. Acest tip de tulburare metabolică este întîlnit în clinică în boli generale, ca : uremie, comă hepatică, intoxicaţii cu diferite substanţe ; în final este afectat echilibrul gradientelor ionice cu preluarea în exces de apă şi Na de către celula glială. Fluidul de edem este sărac în proteine.

Obiectivarea experimentală şi clinică a prezenţei edemului cerebral şi verificarea eficacităţii diferitelor metode terapeutice în raport cu faza evolutivă şi cu tipul lezional, este foarte dificilă.

Coroborarea datelor clinice cu cele paraclinice : EEG, ECHO, angiografia carotidiană, serioangiografia, studiile cu izotopi, măsurarea continuă a presiunii intracraniene prin diferite metode urmată de computerizarea rezultatelor, ne dau date nesigure și indirecte.

Singura metodă sigură, dar rar folosită în afara serviciilor de neurochirurgie este examenul țesutului cerebral prin craniectomie sau biopuncție transorbitară cu examinarea materialului prin diferite tehnici de MO sau ME.

Deși există numeroase lucrări asupra diferitelor metode terapeutice, nu se cunosc măsuri speciale de combatere a edemului cerebral, bazate pe anumite principii patogenice. În toate cazurile de edem cerebral, o condiție obligatorie o reprezintă asigurarea unei respirații adecvate și a unui debit sanguin tisular corespunzător ; de asemenea, se impun unele reguli generale și unele restricții, ca : folosirea, în cazurile în care bănuim prezența unui edem cerebral, a soluțiilor saline izotone în cantități limitate la bilanț minim, limitarea aportului de K^+, a glicozizilor cardiaci în faza acută dacă pacientul nu este un cardiac cunoscut cu semne de decompensare.

— *Osmoterapicele și diureticele*

Este cunoscută modificarea de volum a creierului care se produce prin administrarea de soluții hipotone sau hipertone. Efectul deshidratant al soluțiilor hipertone este prezent în special dacă nu există o lezare a barierei hematoencefalice, deci un efect în edemul cerebral citotoxic. Soluțiile hipertone ca și diureticele acționează predominant pe țesutul periedematos.

Majoritatea substanțelor din această categorie au dezavantajul că produc în grade diferite fenomenul de creștere secundară a presiunii intracraniene cu accentuarea edemului cerebral — fenomen numit *rebound*. Unele din ele, în special după administări repetate, produc diferite grade de tulburări electrolitice, uneori foarte grave, ca de exemplu : hiperpotasemia produsă de manitol.

Dintre ele se folosesc : glicerolul *per os* sau i. v., sulfatul de Mg, glucoza hipertonă care are și rol energodinamic, ClNa 10%—20% ; aproape complet abandonate pentru dezavantajele lor : sorbitolul, ureea hipertonă, pe craniu deschis provoacă un puternic fenomen rebound, albumina umană.

Soluțiile hipotone de glucoză 5% sau amestecurile de electroliți în concentrație subosmolară duc la creșterea presiunii intracraniene și provoacă sau accentuează edemul cerebral, fapt care a determinat pe numeroși autori să interzică folosirea acestor soluții în toate cazurile în care se presupune prezența hipertensiunii intracraniene cu edem cerebral ca în boli acute grave ale sistemului nervos central sau în stări acute cu interesare cerebrală (hipoxie, hipovolemie, come). În aceste cazuri se recomandă perfuzarea i. v. de soluții saline normotone, limitate la bilanț minim.

Edemul cerebral, însoțit uneori de convulsii și comă, poate apărea la pacienți în timpul sau după hemodializă efectuată în timp prea scurt. În aceste cazuri, plasma devine hipotonă prin epurarea substanțelor osmoactive, ceea ce duce la crearea unui gradient de o parte și de alta a barierei hematoencefalice cu atragerea apei în țesutul cerebral rămas hiperosmotic din cauza vitezei mai reduse de epurare prin bariera hematoencefalică față de membrana de dializă.

Toate principiile de hidratare — deshidratare și osmoterapie trebuie să respecte menținerea unor cît mai bune condiții rheologice, de debit sanguin cerebral adecvat, un grad suficient de hemodiluție și vîscozitate sanguină.

— *Terapia cu corticosteroizi*

Este dominată încă de un empirism accentuat. Se știe de la primele aplicări terapeutice ale corticosteroizilor că acțiunea lor este lentă, efectele se instalează după cel puțin 24 ore de la prima administrare.

Din acest motiv sînt recomandate pentru combaterea pre- și postoperatorie a edemului cerebral în intervenții neurochirurgicale administrate în doze mari și prelungite.

Mineralocorticoizii au dezavantajul că produc retenție de apă și Na, efect evident în special la pacientul cu edem cerebral acut, la care se pare că hidrocortizonul accentuează edemul. Acest fapt face ca hidrocortizonul să fie folosit pentru reexpansionarea colapsului cerebral restant după evacuarea de hematoame cronice subdurale la indivizi peste vîrsta de 60 de ani.

Faptul că mineralocorticoizii accentuează edemul cerebral a determinat pe numeroși autori în lucrări clinice și experimentale să folosească glucocorticoizi de tip dexamethazona, susținînd că aceștia au efecte mai mici de retenție a apei și Na, prin absența hiperaldosteronismului secundar.

Hormonii steroizi nu au efecte favorabile în edemele citotoxice ca în bolile acute metabolice — coma hepatică. Au efect favorabil în edemele peritumorale, în edemele traumatice și experimental în edemul cerebral prin aplicarea locală a frigului pe dura intactă.

Bazați pe ideea combaterii hiperaldosteronismului, am utilizat cu bune rezultate antagoniștii aldosteronici de tip spirolactona în combaterea edemului cerebral.

S-au obținut rezultate favorabile în tratamentul edemului cerebral prin administrarea de aldosteron, bazați pe ideea corectării permeabilității crescute a barierei hematoencefalice existente în edemul cerebral prin prezența unei insuficiențe de suprarenale. Mecanismul de corectare a permeabilității crescute a barierei hematoencefalice stă la baza mecanismului de acțiune a tuturor corticosteroizilor.

Efectul favorabil al spirolactonei observat și de noi și de alți autori se explică prin stimularea secreției de aldosteron ca umare a administrării de spirolactonă. În cazurile în care găsim o presiune intracraniană crescută și situația pacientului este critică, se poate administra aldactona intraventricular cu bune rezultate.

Dintre alte tratamente cu preparate ce acționează prin mecanism de hormoni corticosteroizi folosite și la noi cu bune rezultate, este administrarea asociată timp de 7—10 zile cu ACTH cu retrohipofiză.

— *Terapia de protecție și refacere a permeabilității de membrană în sistemul nervos central.* Experimental a fost demonstrat rolul protector al administrării de THAM, antiacidotic major cu greutate moleculară 124 și ATP în edemul cerebral produs prin administrarea de 2,4 DNP în artera carotidă la șobolan. Anterior, Fox a citat acțiunea antiedem cerebral a THAM-ului la om, dar a considerat această substanță ca un diuretic osmotic, calitate care este secundară. ATP acționează prin integrare directă în metabolismul celulei gliale.

Am aplicat această medicație combinată în terapia edemului cerebral la om, bazați pe următoarele criterii :

1. depășirea anumitor limite de pH determină edem cerebral.
2. ATP trece bariera hematoencefalică, THAM-ul de asemenea.

Am obținut rezultate bune în lotul de bolnavi urmăriți de noi, fapt verificat și de alți autori. Am verificat echilibrul acidobazic după administrarea alcalinizantului la o oră și la șase ore și nu am găsit variații care să ne facă să bănuim pericolul depășirii anumitor limite peste care ar putea scădea pO_2-ul; probabil datorită moleculei mici a THAM-ului, substanța trece rapid bariera hematoencefalică și pătrunde în celula glială tamponînd la acest nivel acidoza intracelulară.

În terapia edemului cerebral s-au descris efecte favorabile prin administrarea unor complexe de aminoacizi unor pacienți cu leziuni acute grave traumatice.

În combaterea edemului celebral am verificat experimental efectul favorabil al unui amestec de aminoacizi obținut prin aplicarea de presiuni înalte asupra mitocondriilor de maimuță.

De asemenea, mai mulți autori au arătat efectul favorabil a glucozei hipertone ca substrat energodinamic de refacere a permeabilității de membrană în edemul cerebral.

Thiamina cu structura de grup prostetic al carboxilazei, produce decarboxilarea alfacetoacizilor. Prin acest mecanism s-a dovedit experimental și clinic că are efecte favorabile în combaterea edemului cerebral prin creșterea rezistenței țesutului cerebral la hipoxie și ameliorarea fluxului sanguin cerebral.

Este dovedit că excesul de K^+ în spațiul extracelular produce sau agravează edemul cerebral, prin mecanismul blocării schimburilor de membrană ceea ce a făcut pe unii autori să recomande limitarea aportului de K^+ la bilanț minim. Același efect de blocare a schimburilor de membrană în sistemul nervos central în edemul cerebral acut îl au și glicozizii cardiaci de tip ouabaină, care se recomandă a fi folosiți numai dacă pacientul este un cardiac cunoscut și dacă prezintă semnele evidente ale unei decompensări cardiace.

Toate aceste lucrări ne permit să afirmăm că medicația amintită protejează și limitează extinderea leziunii celulei gliale și ajută la refacerea permeabilității de membrană în sistemul nervos central, limitînd în felul acesta extinderea leziunii edematoase. Această medicație reprezintă aplicarea la sistemul nervos, la terapia edemului cerebral a noțiunii de reanimare celulară, de terapie intensivă de refacere a permeabilității și protecție a membranelor celulare.

Edemul cerebral poate fi combătut și prin alte mijloace ca: drenajul lichidului cefalo-rahidian, hipotermia moderată, decompresiunea chirurgicală, hiperventilația mecanică cu valori + 30 — 50% de scurtă durată, adesea intraoperator etc., metode care se folosesc cu indicații precise și urmărind continuu evoluția răspunsului la aplicarea acestor măsuri.

NUTRIȚIE

Starea nutritivă a pacientului foarte grav cu boli acute ale sistemului nervos central poate influența asupra evoluției bolii. Răspunsul catabolic la stress, asociat cu un aport nutritiv insuficient duce la pierderi metabolice foarte mari, cu scăderea în greutate, reducerea cicatrizării, scăderea imunocompetenței, reducerea rezistenței la infecții.

HPT este o metodă ce poate salva viața bolnavului dar este potențial periculoasă dacă este folosită de un personal neantrenat.

Alimentația totală parenterală cu aport foarte crescut caloric și azotat face parte din metodele terapeutice ale T. I., alături de ventilația mecanică și rinichi artificial.

Reduce morbiditatea, mortalitatea și durata de spitalizare.

În faza acută în care pacientul prezintă catabolism crescut post-agresiv, am folosit și recomandăm folosirea hrănirii totale parenterale timp de 7—14 zile, diferențiat după caz. De asemenea, credem că în această fază este mai bine să aplicăm un regim de hiperalimentație cu o rație zilnică de 30—50 cal/kg și 0,15 g/kg. Indicația majoră a hrănirii totale parenterale este determinată de riscul potențial al refulării conținutului gastric în căile aeriene și de lipsa de resorbție adecvată a tubului digestiv, determinată de starea gravă a pacientului, în multe cazuri asociată cu șoc. Calculul rației zilnice hidrice, minerale, protidice și calorice îl facem în raport cu bilanțul pierderilor pentru fiecare caz în parte. Reducem pierderile prin hipertermie administrînd antipiretice din grupa fenacetinei—algocalmin 2 f i. v.; combatem pierderile.

Mecanismul economisirii azotului rămîne controversat. Rolul exact al insulinei, glucagonului, cathecolaminelor și altor substanțe este necunoscut. Studii recente arată că aminoacizii ramificați pot pozitiva bilanțul prin ciclul alanină-aminoacizi. Creșterea oxidării aminoacizilor ramificați în înfometare procură energie și concomitent sinteza de alanină din glucoză servește pentru *shuttle* amonia și precursorii gluconeogenetici înapoi la ficat. Acest efect este important în menținerea potențialului anabolic pe măsură ce insulina serică scade. Studiile asupra folosirii amino-acizilor 3% împreună cu dextroza sînt incomplete dar importante pentru mărirea mecanismului de economisire a azotului. Economisirea azotului este probabil atribuită utilizării aminoacizilor perfuzați în depozitarea lor. Este nesigur cît din proteinele organice se economisesc mobilizînd grăsimile endogene. Studiul de folosire a azotului este necesar să fie suplimentat prin date asupra bilanțului azotat.

Proteinele. Bilanțul azotat pozitiv necesită existența în cantități suficiente de aminoacizi esențiali și neesențiali sau o sursă de azot pentru sinteza acestora, concomitent cu o cantitate adecvată de calorii care să protejeze utilizarea aminoacizilor în scopuri calorice. Cea mai ieftină sursă de aminoacizi sînt hidrolizatele de proteine, preparate prin hidroliza acidă sau enzimatică a unei proteine. Au avantajul că au cantități suficiente de aminoacizi esențiali și neesențiali dar au inconvenientul că au o fracțiune azotată sub formă de polipeptide, puțin utilizabilă.

Soluțiile de aminoacizi sînt de trei tipuri:

a) unele care conțin toți aminoacizii esențiali și numai 2—3 aminoacizi neesențiali;

b) altele care conțin un amestec echilibrat de aminoacizi esențiali și neesențali. Acest tip de amestecuri fără polipeptide permite să se obțină ușor un bilanț azotat pozitiv. Există riscul de acidoză mai mult decît la hidrolizate;

c) altele conțin aproape exclusiv aminoacizi esențiali.

Indicația este în insuficiența renală.

Caloriile sînt în mod obișnuit aduse de soluțiile glucozate cu o concentrație de la 20% și peste. Azi se folosesc în amestec cu NaCl în diferite concentrații (F. R.). Ele sînt bine tolerate de majoritatea pacienților după o perioadă de adaptare. Soluțiile hipertone nu pot fi perfuzate în venele periferice. Există de asemenea pericolul comei hiperosmolare necetonice, acidozei, convulsiilor secundare, modificării osmotice acute, diurezei osmotice cu pierdere de Na și deshidratare. Insulina cu efect anabolizant nu este indispensabilă dar adesea necesară la bolnavii cu toleranță redusă la glucoză pentru a evita glicozuriile importante. Se poate administra sub formă de insulină obișnuită s. c. în cantitate proporțională cu glicozuria dozată la 6 ore în urina proaspătă sau sub formă de *insulină tamponată*.

Alcoolul poate fi folosit ca o sursă de calorii. Nu poate fi dat în concentrații mari sau cantități mari odată ; la pacienții vîrstnici, la debilitați este contraindicat. Alte zaharuri nu sînt recomandate pentru utilizarea clinică.

Emulsiile lipidice aduc un aport caloric important, permit limitarea cantității de glucoză perfuzată și riscului hiperglicemiei. Pot fi perfuzate în venele periferice. Administrarea săptămînală de 200 ml soluție 20% permite apariția în HTP prelungită, deficitul în acizi grași, polinesaturați. Administrarea sistematică este prescrisă de majoritatea autorilor. Nu traversează filtrele antibacteriene. Sînt indicate în caz că aportul glucidic este rău tolerat.

Dezvoltarea tehnicilor recente de HTP (hrănire totală parenteral) permite administrarea i. v. a tuturor factorilor metabolici, pacienții putînd fi acum adecvat hrăniți chiar în timpul stressului grav. Administrarea HTP nu este o tehnică de rutină ci necesită cunoștințe considerabile și atenție pentru a evita tulburări metabolice serioase.

Dacă boala sau agresiunea este limitată și nutriția orală se restabilește imediat, pierderile metabolice sînt inconstante, HTP nu este indicată. De altă parte, cînd boala sau agresiunea este considerabilă, iar hrănirea orală imposibilă pentru un timp indefinit, procedura va trebui să fie inițiată precoce pentru a evita pierderile metabolice marcate ce pot duce la o creștere a morbidității și mortalității. Mai mult, odată instalată cașexia este mai dificil să restabilim balanța azotată chiar cu HTP chiar cînd pierderile inițiale au fost minime. O soluție i. v. care reduce pierderea de proteine ar putea fi folosită la pacienți pentru reducerea pierderii masive de proteine, administrată în venele periferice pînă se restabilește o dietă orală.

Alături de alimentația prin sondă și/sau asociată cu HTP, testăm zilnic deglutiția pentru triplul scop : 1) ca semn neurologic de evoluție a cazului ; 2) ca măsură de recuperare și de stabilire a contactului cu bolnavul ; 3) drept cale de aport hidric și nutritiv ; 4) pentru controlul stării de igienă.

Hrănirea pin sondă trebuie făcută în prînzuri și fără a depăși anumite limite de hiperconcentrație și cantitate de substanțe administrate : de exemplu, la un adult, depășirea a 200 g lapte praf determină diaree osmotică, chiar necroză intestinală.

Pentru completarea pierderilor hidrice și prevenirea hemoconcentrației, preferăm folosirea aportului hidric prin corectă umectare a căilor aeriene. Este adevărat că plămînul folosește un număr de substanțe exogene printre care glucoza (dextroza) care trec prin membrana alveolară în arborele vascular pulmonar. Se știe de asemenea, că producerea de surfactant și activitatea de membrană alveolară depind în mare măsură de metabolismul substanțelor (J. R. Hewson — „A spoon full of sugar" „Transalveolar nutrition" — Cand anesth. Asoc. J., 22, 5, 539—1975).

Între ziua 7 și 14 de la accident, trecem la nutriție pe cale enterală după evoluția fiecărui caz în parte, păstrînd sau nu cateterul din vena cavă superioară. Obișnuit am folosit hrănirea pe sondă nazo-gastrică cu tub de polietilen care este bine tolerat de bolnavi. Dezavantajul acestei sonde constă în aceea că nu permite trecerea alimentelor solide și semisolide. În cîteva cazuri am folosit sonda naso-esofaringiană de cauciuc Barum nr. 22 — 24, introdusă la fiecare prînz sau lăsată *à démeure*. Am practicat gastrostomie minimă cu guleraș peritoneal pe mica curbură după procedeul Gavriliu, care permite administrarea cu ușurință a alimentelor solide.

Se mai poate practica jejunstomie și faringostomie.

Rețetele folosite de noi conțin decoct de orez, supă de carne, de legume, sare, lapte praf, brînză de vaci, ouă, cacao, unt, smîntînă cu un aport de 1 000—1 200 cal/l. Prînzul îl predigerăm 2—3 ore cu triferment 3 tb. la 1—2 kg și încălzit la 37°C. Unele mase plastice pot elibera produși toxici pentru tubul digestiv.

Sondele nazo-gastrice de silcon, ca și cateterele venoase sînt mai bine tolerate decît o autogrefă (H. Joyeux).

Am urmărit evoluția terapiei nutritive la bolnavii noștri : prin curba ponderală am înregistrat o scădere în greutate zilnică de 150—200 g. La bolnavii cu sondă nazo-esofaringiană de calibru mare (nr. 22—24) și la cei cu gastrostomie, scăderea în greutate a fost de 25—50 g/zi.

Am observat hipoproteinemii la bolnavii fără tulburări trofice și escare cu valori minime de 4,6% cu scăderea raportului albumine/globuline sub 0,7.

Dozarea electroliților serici a arătat în 1/3 din cazuri hipernatremie pînă la valori maxime de 180 mEq/l cu inversarea raportului Na/K minoră.

Hematocritul sub 30% și hemoglobina cu 8% ne-au impus administrarea de sînge conservat.

RECUPERAREA BOLNAVULUI GRAV NEUROLOGIC

Recuperarea începe chiar de la internarea în terapia intensivă, acordînd deosebită atenție micilor îngrijiri zilnice și pînă la restabilirea completă.

Prevenirea complicațiilor reprezintă principalul aspect al recuperării.

La bolnavul grav comatos sau conștient, în faza acută, *masajul* este formal contraindicat. Se va aplica întoarcerea ritmică la interval de 1—2 ore, în diferite poziții pentru a preveni leziunile de decubit și escarele. Aceasta va asigura drenajul secrețiilor bronșice. Poziționarea membrelor și mișcările pasive în toate articulațiile, minimum de două ori pe zi, previn ankilozele și redorile articulare; la comatos, mobilizarea este unul din mijloacele de excitare superficializînd de multe ori nivelul comei. Cînd starea permite, pacientul va fi ridicat în șezut, va fi pus în fotoliu și cît mai precoce ridicat în ortostatism, susținut chiar dacă nu are forță în membrele inferioare, pentru a stimula receptorii. Baia zilnică în pat, făcută de 2 infirmieri, deși metodă arhaică, pe lîngă rolul igienic are și rol de recuperare. Fizioterapia respiratorie este o altă armă de recuperare prin aerosoli cu particule mari folosită și pentru hidratare.

Concomitent va fi stimulat și psihic prin stimulare verbală blîndă și adecvată gradului de conștiență al bolnavului, fără a-l obosi sau plictisi. În general, acești bolnavi prezintă fenomenul de „*foame de solicitare*“, dar obosesc foarte ușor, au confuzii, afazie, agnozii etc., prin natura bolii lor.

Oricum, excitanții dureroși (ciupit, înțepat, zgîriat) trebuie limitați la maximum. Pentru examenul neurologic și pentru trezirea pacientului se vor folosi alți excitanți, ca de exemplu vorba, vocea rudelor pe magnetofon etc.

Experiența și calificarea personalului care recuperează acești bolnavi au un rol hotărîtor în calitatea rezultatului final al acestor cazuri.

ORGANIZARE ȘI DOTARE

Unitatea de T. I. pentru boli neurologice ca și alte secții de T. I. pune importante probleme de organizare.

Monitorizarea și computerizarea funcțiilor vitale (EEG, EMG, ECHO, măsurarea presiunii intracraniene, fluxului sanguin cerebral, a gazelor sanguine și l.c.s., a studiilor enzimatice), adaptate stării bolnavilor și bolii primare mențin un nivel optim de cunoaștere a evoluției fiecărui caz din unitatea de T. I.

Tomograful axial, studiile endocrine prin metode radioimunologice, aduc un aport însemnat la clarificarea diagnosticului și a atitudinii terapeutice. Aceste metode sînt complet inofensive pentru pacient.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Aass As. — Complications to thacheostomy and long term Intubation : A Follow-up Study — *Acta Anesth. Scand.*, 1975, 19, 127 — 133.

Alexianu D. — Nutriția în come și stări comatoase prelungite. Comunicare la Simpozionul Nutriției, Pitești, iunie 1974.

Arseni C., Alexianu D. — La restriction de l'apport hydrique parenteral en réanimation neuro-chirurgicale. *Cah. d'Anesth.*, 1975, 23, 3, 259 — 264.

Arseni, C., Alexianu D. — The pathogeny and treatment of CE. *Rev. Rom. de Med.*, 1975, 13, 3, 179 — 185.

Arseni C., Alexianu D. — Îngrijirile generale și transportul bolnavului comatos. *Viața Medicală*, 10, 23, 1976, 309.

Bakay L., J. C. Lee — Central Edema Ch. C. Thomas. Publ. 1965.

XVII

UTILIZAREA ANTIBIOTICELOR ÎN TERAPIA INTENSIVĂ

R. MATEESCU

Acest capitol își propune să evite speculațiile teoretice și să indice o conduită terapeutică practică și unică, legată de existența preparatelor în farmaciile din țară, cu referire țintită la terapia intensivă a bolnavului neurologic și neurochirurgical. Nu vor fi cuprinși agenții tuberculostatici, antifungici și antivirali.

Structura chimică, spectrul antimicrobian pe care acționează antibioticele, acțiunea predominentă pe anumit agent microbian sau pe o anumită localizare a infecției (biliară, urinară etc.) a dus la întocmirea *tabelului 29* — cu principalele antibiotice și chimioterapice.

Un nivel deosebit de înalt al concentrației în LCR este realizat prin difuziunea din sînge a aproximativ 30—50% din concentrația sanguină a cloramfenicolului și sulfamidelor clasice, a 25% biseptol și colistină și a 10—25% ampicilină. Doza de 4 gr. cloramfenicol/24 ore se asociază cu 6—8 gr. sulfamide sau 3 gr. de biseptol pe timp de 7—10 zile, ca apoi să se administreze 4—8 gr. ampicilină asociată cu 3 gr. biseptol. Este linia directoare principală în tratamentul infecțiilor meningo-cerebrale. Penicilina G difuzează rapid prin meningele inflamat (Wood-Smith și col., 1973).

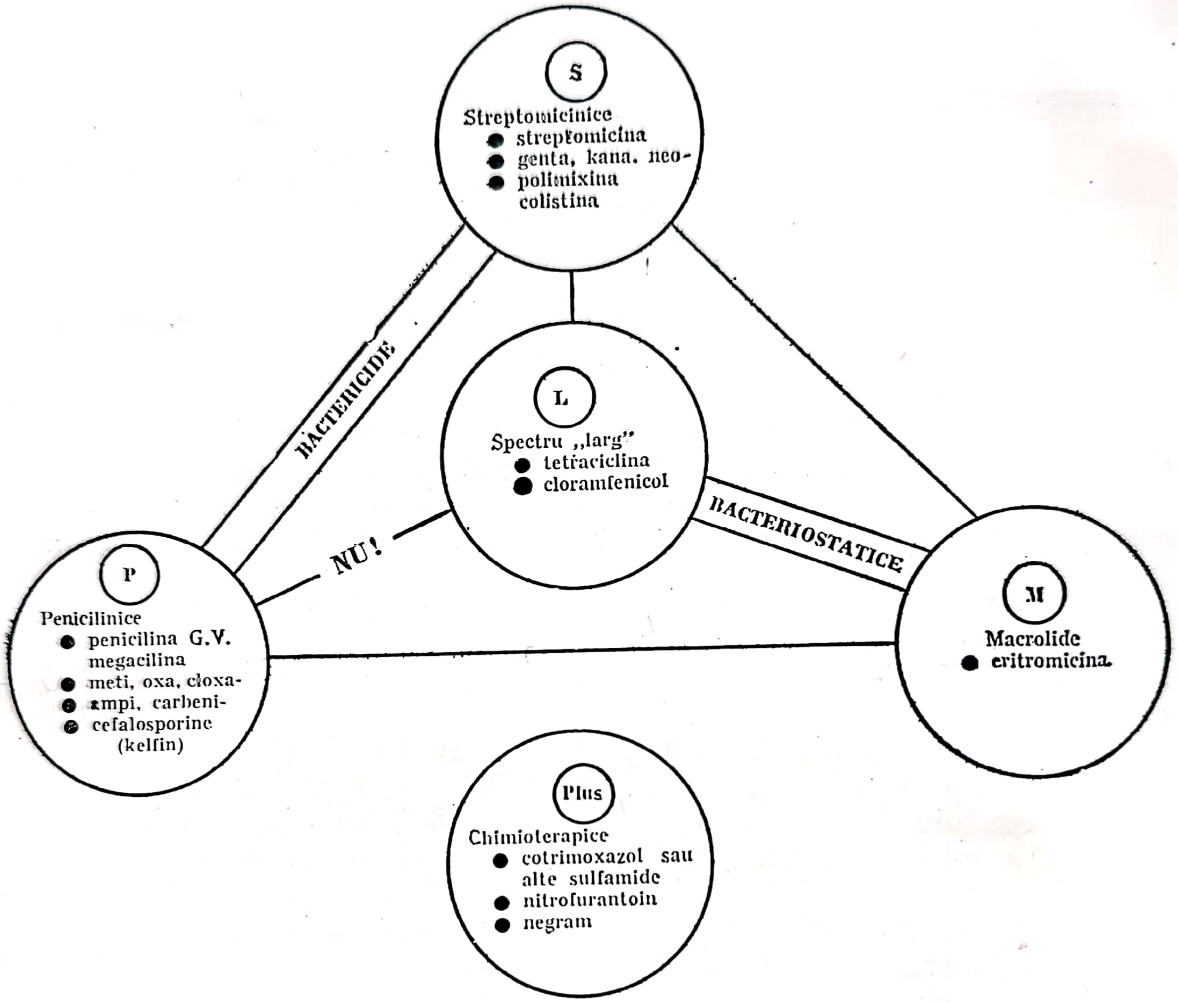
Cea mai mare concentrație în sînge este realizată de eritromicină, apoi de bactericidele spectrului penicilinic și streptomicinic (după cum se vede în *schema asocirii atibioticelor*). Eritromicina — ca bacteriostatic — trece germenii în faza de latență, oprindu-le multiplicarea, prin interferarea proteinosintezei.

Concentrația maximă în urină o realizează biseptolul, nitrofurantoina și sulfamidele urinare.

Atitudinea corectă a terapeutului care folosește antibiotice este aceea de a ținti agentul etiologic (de a face monoterapie), prin determinarea florei și a antibiogramei; tratamentul preventiv se limitează la salonul de terapie intensivă, pediatrie, pentru situațiile *quo ad vitam*, la bătrîn și tarat (*tabelul XXX* cuprinde indicațiile profilaxiei cu antibiotice).

Examenul clinic al bolnavului febril poate pune în evidență asocierea febrei după cum urmează: febră plus manifestări respiratorii, febră și angină, febră și erupție, febră și diaree, febră și sindrom meningian, febră

Schema asocierii antibioticelor


S
Streptomicinice
● streptomicina
● genta, kana, neo-
● polimixina
colistina
L
Spectru „larg”
● tetraciclina
● cloramfenicol
P
Penicilinice
● penicilina G.V.
megacilina
● meti, oxa, cloxa-
● ampi, carbeni-
● cefalosporine
(kelfin)
M
Macrolide
● eritromicina
Plus
Chimioterapice
● cotrimoxazol sau alte sulfamide
● nitrofurantoin
● negram
BACTERICIDE
BACTERIOSTATICE
NU!

Asocieri indicate: în interiorul cercului P; P + S asociaţie bactericidă; S + L; P + M; L + M.

Asocieri interzise

a. Spectru penicilinic (P) + spectru „larg” (L)

b. Spectru penicilinic (P) + polipeptide (colistin, polimixin)

c. în interiorul cercului cu spectru streptomicinic, datorită cumulării de efecte toxice, inutilităţii avînd acelaşi spectru şi datorită dispacteriozelor grave.

d. în interiorul cercului chimioterapice: nitrofurantoin + negram și icter, febră și hepatosplenomegalie, febră și manifestări genito-urinare, examenul clinic sistematic va fi dublat de examenul leucogramei, uroculturii, sumarului de urnină, radiografiilor (torace, sinusuri etc.) ; va fi cerut un examen ORL și unul ginecologic ; urocultura, hemocultura dar mai ales examenul extemporaneu pe lamă a frotiului colorat Gram, orientează spre monoterapie țintită cu bactericid, fără prag toxic, cu spectru larg (așa cum este keflinul-american). Hemocultura se va recolta din vene mari, preferabil din venele tributare presupusului proces infecțios, în apogeul febrei și după frison, în special seara ; se vor recolta 2—3 hemoculturi, la intervale mici, în cuprinsul aceleiași seri, din vene diferite. Dacă bolnavul este sub tratament antibiotic se va specifica pe biletul de însoțire a probei la laborator antibioticele cu care este tratat. Rezultatul se obține după zece zile.

Teama de gravele urmări ale bacteriemiei (șocul septic, septicemia, endocardita, metastazarea septică) determină la aplicarea tratamentului asociativ, deși ,,antibioticoterapia fără bacteriologie este o ghicitoare''. Astăzi stafilococul auriu coagulazopozitiv, secretor de penicilinază, provoacă 60—70% din septicemiile spitalului, avînd poarta de intrare tegumentele ; septicimiile cu streptococ, meningococ și pneumococ au deseori poartă de intrare respiratorie sau otică, iar septicemiile cu gram negativi (coli, proteus, piocianic) împrumută poarta de intrare genito-urinară.

Atunci cînd agentul patogen este necunoscut se va injecta în bolus (cu seringa, în torentul circulator) tot la 4—6 ore, sau în perfuzie continuă, în ser fiziologic 2 antibiotice bactericide și sinergice (unul din spectrul penicilinic ; altul din spectrul streptomicinic) fiecare în flacon separat *tabelul XXXI*).

Antibioticoterapia în infecțile meningo-cerebrale cere ca tratamentul parenteral care durează 10—21 zile, de la caz, să fie dublat de un tratament direct intrarahidian cu o durată de 1—3—5 zile. Și în acest mod nu s-a reușit să se coboare letalitatea în meningitele bacteriene sub 25% (*tabelul XXXII*).

Meningococemia cu sindrom Watherhouse-Friderichsen (purpură, șoc septic, insuficiență corticosuprarenală) cu meningită fulminantă beneficiază de penicilina G perfuzată continuu și masiv, cortizon și heparina 5000 unități tot la 4 ore pentru preîntîmpinarea coagulării intravasculare diseminate.

Abcesul cerebral incizat sub protecție cu doze mari de penicilină G, de ampicilină sau keflin — oferă exsudat purulent suficient pentru determinare de floră și antibiogramă și atitudine în consecință.

Erorile cele mai frecvent săvîrșite la administrarea antibioticelor sînt următoarele :

1. asocierile interzise de tip antagonic (penicilină + cloramfenicol ; penicilină + tetraciclină ; penicilină + colistin ; penicilină + polimixină) sau de tip toxic (antibiotice asociate în interiorul grupei streptomicinice — care-și sumează efectele toxice, producînd disbacterioze grave, anemii, discraze sanguine etc.

2. lipsa unui diagnostic clinic se manifestă prin aforismul eronat ,,febra înseamnă infecție, deci antibiotic''. 5% dintre stările febrile sînt neinfecțioase (reprezentate de exemplu de neoplasme, alergoze, colagenoze). Desigur că bronhopneumopatia virală a bătrînului se tratează cu antibiotic, la fel traheostoma și infecția urinară cu gram negativi din salonul de tera-

TABELUL XXXI

Profilaxia cu antibiotice

1. Viroza respiratorie :
   - Biseptol, 1 g/24 ore, 10 — 14 zile.
   - Vibramicin, 200 mg/24 ore sau
   - tetraciclină, 1,5 g/24 ore sau
     ampicilină, 1 g/24 ore, 7 zile.
2. Corticoterapia intensivă : penicilină (Ampicilină), Biseptol.
3. Sterilizarea tubului digestiv (insuficiență hepatică gravă) :
   - Negamicină, 4 — 6 g/24 ore sau
   - Colistin, 2 milioane U.I./24 ore sau Ampicilină, 3 g/24 ore.
4. Politraumatisme cu plăgi penetrante :
   - penicilină, 4 milioane U.I./24 ore;
   - Keflin, 4 — 8 g /24 ore.
5. Traheostomii :
   - Oxacilină, 4 g/24 ore;
   - Keflin, 4 — 8 g/24 ore;
   - Gentamicină, 240 mg/24 ore.
6. Sonda vezicală pe loc :
   - Biseptol, Gentamicină;
   - Instilații vezicale cu 2 ml soluție 1% Kanamicină sau Nebacetin.
7. După curetaj uterin pentru avort infectat :
   - penicilină sau eritromicină;
   - Oxacilină + Kanamicină (Gentamicină);
   - Keflin;
   - Cloramfenicol + Kanamicină + Biseptol, durata : 3 — 5 — 7 zile.

TABELUL XXXII

Asocieri bactericide sinergice în tratamentul de urgență al unei septicemii

A. *AGENT NECUNOSCUT*

Penicilină G, 8 milioane U.I. + Oxacilină, 6 g + Gentamicină, 240 mg.
sau
Keflin, 8 g + Gentamicină

B. *AGENT CUNOSCUT*

a. meningococ : penicilină, 12 milioane U.I. + cortizon;
b. pneumococ : penicilină, 24 milioane U.I. + cortizon;
c. streptococ : penicilină, 12 milioane U.I.;
d. clostridii : penicilină, 16 milioane U.I. + ser antigangrenos;
e. *hemofilus infl.* : Ampicilină, 8 g;
f. stafilococ :
   - Oxacilină, 6 — 8 g + Gentamicină, 240 mg;
   - Meticilină, 8 — 12 g + Gentamicină, 240 mg.
   - după ameliorare (7 — 14 zile) : Eritromicină sau Keflin, 8 g + Gentamicină (Kana);

g. enterococ : Ampicilină, 4 g + Kanamicină, 1 g;
h. colibacil :
   - Biseptol + un penicilinic (ampicilină, Keflin);
   - Biseptol + un streptomicinic (gentamicină, colistină);
   - Biseptol + o tetraciclină sau clorocid;

i. proteus : Biseptol + Gentamicină;
j. piocianic : Gentamicină (colistină, polimixin) + Pyopen.

TABELUL XXXIII

Alegerea antibioticelor în meningitele bacteriene

	Monoterapie	Asocieri	Intrarahidian (mg sau U/ml solv.)
Agent neidentificat :	Penicilina G	Penicilină + Biseptol Ampicilină + Kanamicină	Gentamicină 5 mg/5ml Kanamicină 15 mg/8 ml Penicilină G 10 000 U/10 ml
Meningită otogenă :		Penicilină G + oxacilină + kanamicină	Bacitracină 10 000 U/10 ml (adult) Gentamicină 2 mg/2ml (copil)
Penumococ : (mortalitate 40%)	Penicilină G 24 000 000 U.I. 14—21 de zile	Penicilină G + Biseptol	Penicilină G 10 000 U/10 ml
	idem 1/2 doză de penicilină, timp de 10 zile, pentru meningococ, streptococ.		
Bacili gramnegativi („de spital") (mortalitate 68%)			
• colibacili :		Ampicilină + Biseptol Keflin + Biseptol Colistin + Biseptol	Ampicilină 25 mg/5 ml Colistin, 20 000 U/8 ml Gentamicină, 5 mg/5 m
• proteus :		Ampicilină + Biseptol Kanamicină) Keflin + Biseptol Kanamicină) Cloramfenicol + Biseptol (Kanamicină)	Gentamicină 5 mg/5ml Kanamicină 15 mg/8 ml
• piocianic :		Pyopen + Colistin Pyopen + Gentamicină	Polimixină 5 mg/5 ml Gentamicină 5 mg/5ml
Stafilococ auriu :		Penicilină G + Oxalicină	Oxacilină 10 mg/5ml Meticilină 15 mg/8ml Bacitracină 10 000U/10ml Kanamicină 5 mg/5 ml Gentamicină 5mg/5ml

pie intensivă ; dar în asemenea cazuri antibiograma este necesară. Frotiul orientează repede tratamentul pentru primele 24—48 ore.

3. Tratamentul nutil cu antibiotic al virozelor sau a colecţiilor purulente nedrenate chirurgical.

4. Începutul tardiv al tratamentului cu antibiotic este plătit cu viaţa, de exemplu, de bolnavul cu meningită comatoasă fulminantă (mai ales pneumococică).

5. Schimbarea prea frecventă a antibioticelor (mai devreme de 3—4 zile) fără a se aştepta rezultatele scontate, sau din cntra, continuarea tratamentului şi după apariţia efectelor toxice adverse.

6. Greşelile cele mai frecvente provin de la personalul mediu rău instruit : amestecul în acelaşi flacon de perfuzie a 2 sau mai multe antibiotice, amestecul cu alte medicamente (cortizon, vitamine, tonicardiace). Este preferată administrarea intravenoasă cu seringa, în bolus, la 6 ore, a fiecărui antibiotic, separat, solvit în ser fiziologic (eritromicina în glucoză 5%). Nu trebuie uitat că acţiunea medicamentului depinde de pH-ul de fabricaţie, iar modificarea acestuia transformă farmacodinamia preparatului.

Adăugirea vitaminelor din complexul B și a iaurtului în dietă, a dozelor mici de cortizon, a enzimelor digestive, previne disbacterioza intestinală, combate inhibiția pe care o provoacă administrarea îndelungată de antibiotice asupra proteinosintezei.

Tratamentul cu antibiotice prezintă implicații complexe determinate de o serie de variabilități (agent, teren, formă clinică, răspuns la drog etc.), la care se potrivește fericit dictonul lui Paul Valery : ,,creierul medicului trebuie să fie un bulion de cultură pentru semne de întrebare''.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Angelescu M. — Folosirea rațională a antibioticelor. Ed. Medicală, București, 1976.

Mc Closkey, R. V. — Chap. 13, p. 284, în : Clinical Anaesthesia Pharmacology of Adjuvants Drugs Howard Zaunder, F. A. Davis Co., Philadelphia, 1973.

Wood-Smith F. G., Vickers M. D., Stewart H. C. — Drugs in anaesthesia practice, Butterwors, 1973.

XVIII

RECUPERAREA MEDICALĂ A BOLNAVILOR CU AFECŢIUNI NEUROLOGICE

PARTEA GENERALĂ

I. TUDOR

CONSIDERAŢII GENERALE

Medicina orientată către boală trebuie să fie completată cu medicina orientată către incapacitate, subliniindu-se că obiectivele medicinii sînt nu numai prevenirea şi vindecarea bolii ci şi restaurarea individului, pe cît posibil, la o viaţă socială normală.

Global se apreciază că între 3—5% din totalitatea bolnavilor au nevoie de un tratament de reabilitare, urmînd celui specific bolii din faza acută sau subacută şi că aproximativ o treime dintre aceştia aparţin diferitelor boli neurologice.

Există o serie de sechele de boli neurologice în care aplicarea precoce şi sistematică a unui program intens de recuperare este pe primul plan. În acest sens, recuperarea neurologică reprezintă un sistem de măsuri complexe desemnate ca bolnavul afectat neurologic să poată ajunge la cel mai înalt nivel fizic, psihologic şi social prin valorificarea maximă a capacităţilor reziduale inclusiv a celor care să permită reinserţia profesională şi socială.

Scopul recuperării constă în evitarea sau reducerea oricărei infirmităţi, în reducerea invalidităţii şi incapacităţii de muncă şi, mai ales, în crearea unei noi stări de echilibru, bazată pe capacităţile fizice şi funcţionale restante, prin intermediul cărora pacientul trebuie să fie învăţat şi antrenat să se adapteze la viaţa activă.

Înainte de al II-lea război mondial măsurile de recuperare în domeniul tulburărilor neurologice s-au centrat în special asupra sechelelor de poliomielită, în care s-au şi realizat programe şi metode rămase ca puncte de referinţă. Dar dacă se face abstracţie de poliomielită, nu se poate vorbi practic de recuperare în afecţiunile neurologice. Cel de-al II-lea război mondial a crescut imens numărul celor care supravieţuind după leziuni grave ale sistemului nervos central sau periferic au rămas cu sechele importante, ridicînd serioase probleme atît pe plan medical cît şi pe plan economic şi social. Au fost create numeroase centre şi spitale specializate de recuperare în majoritatea ţărilor, cu o dotare tehnică corespunzătoare şi încadrate cu personal calificat. Demn de subliniat este şi faptul că toate aceste instituţii medicale colaborează cu o serie de alte organisme și instituții nemedicale, interesate în recuperarea deplină a bolnavilor pînă la reîncadrarea lor profesională și socială. Astfel, în afară de activitatea specifică de diagnostic și tratament medical se mai efectuează :

1. determinarea capacității fizice a bolnavilor prin explorări de neurofiziologie privind mai ales sistemele respirator și cardiovascular și aparatul neuromuscular și locomotor cu precizarea limitelor de adaptare la efort ;
2. teste psihologice diversificate și numeroase ;
3. activitatea de tipul terapiei ocupaționale cu solicitare și durată crescîndă în ateliere diferențiate pe tipuri de activitate productivă (birou, calcul, mecanică, atelier electric, electrotehnică etc.).

Pe baza datelor obținute după internări cu o durată relativ mare (3—4 luni) se fac propuneri de încadrare și activitate remunerată în uzine și întreprinderi selecționate, cu program de lucru redus și eventual mărit progresiv în funcție de rezultate. Internarea în centre speciale în care bolnavii reîncep treptat activitatea avută înainte de îmbolnăvire sau se recalifică sub îndrumare competentă și supraveghere medicală într-o nouă profesie, se practică pe larg, constituie o metodă obișnuită de lucru.

Recuperarea medicală impune munca în echipă, în care alături de medici de diferite specialități, nu numai cele de recuperare, medicală lucrează alte persoane cu calificare medicală sau paramedicală (asistente medicale, biologi, psihologi, profesori de gimnastică medicală) cît și din domenii îndepărtate, precum domeniul tehnic (tehnicieni, maiștri din diferite meserii) și domeniul social (activiști sociali, profesori). Așa cum este și firesc, ca urmare a caracterului activității de recuperare medicală, rolul de conducător al acestei echipe revine medicului.

Activitatea de recuperare presupune cunoștințe complete în domeniul patologiei medicale specifice fiecărui bolnav în parte cît și o pregătire temeinică în domeniul medicinii fizice și de recuperare. În afară de pregătirea teoretică și practică mai este necesară și o anumită capacitate de înțelegere și de dăruire pentru ajutorarea deplină a persoanelor cu incapacitate pe diferite planuri. Fără o puternică motivație, fără capacitatea de apropiere de universul specific și fragil al persoanelor incapacitate, activitatea de recuperare nu poate fi concepută. Bolnavul care în urma unor procese patologice variate a rămas cu o invaliditate sau cu o incapacitate funcțională trebuie ajutat, antrenat să ducă o viață cît mai apropiată (în limita capacităților sale restante) de viață normală. Cu cîteva excepții, persoanele handicapate fizic trebuie antrenate spre a putea merge, spre a putea să-și rezolve nevoile curente și activitățile zilnice, spre a putea comunica cu ceilalți. În acest sens, activitatea de recuperare trebuie concepută ca o activitate obligatorie pentru orice medic sau instituție medicală curativă. Așa cum subliniază o serie de autori (Clark, 1953 ; Leavitt, 1957 ; Rusk, 1971) deși dezvoltarea unor centre de recuperare independente este valoroasă, rezolvarea globală a sarcinilor recuperării pe plan național nu poate fi concepută fără *dezvoltarea în cadrul fiecărui spital a unor servicii de recuperare.* Numai astfel se pot aborda cît mai precoce posibil sarcinile de recuperare, cu reducerea la minimum a costului și mai ales a consecințelor dăunătoare fizice, emoționale, sociale sau profesionale pe care diferite boli sau traume le pot antrena. După opinia lui Rusk (1971) neglijarea dezvoltării unor servicii de recuperare în cadrul spitalelor generale duce la continua deteriorare a unor bolnavi puțin afectați inițial, dar care merg către incapacitate și dependență totală prin simpla întîrziere în aplicarea programului de recuperare.

Ca urmare a unor multiple tipuri de accidente, îmbolnăviri și a procesului de îmbătrînire, anual apar contingente noi de handicapați și deficienți neurologici care au nevoie de recuperare medicală. Pentru a face față acestui volum mare de solicitări este indispensabil ca activitatea de recuperare să fie inițiată de secțiile de Neurologie și pentru un mare număr de cazuri să se efectueze la domiciliu sau ambulator sub controlul medicilor de medicină generală și sub îndrumarea specialiștilor de policlinică.

Neglijarea inițială a recuperării este de departe mult mai costisitoare decît inițierea tardivă a unui program de recuperare complex și energic. Concluzia logică ce se degajă este că recuperarea trebuie să stea în preocuparea fiecărui medic nu numai în a acelora specializați în medicina fizică, balneofizioterapie și recuperare.

Este impresionant numărul persoanelor care trăiesc cu o infirmitate fizică sau cu o anumită limitare funcțională fără a avea însă și o incapacitate de muncă dacă sînt plasate într-o activitate corespunzătoare. Experiența unor servicii a demonstrat că specialiști pregătiți în orientarea și plasarea profesională pot să plaseze cu succes orice persoană, indiferent de severitatea incapacității sale fizice. Reîncadrarea în muncă este însă un proces complex care ține nu numai de factori fizici ci și de factori motivaționali, factori sociali sau de factori conjuncturali. Aceasta explică și rezultatele variabile ale acțiunii de plasare în muncă. Nu este mai puțin adevărat că alături de încadrarea într-o muncă productivă contează și posibilitatea întoarcerii bolnavului la o viață cît mai apropiată de normal în cadrul familiei, grupului social, societății.

DOTAREA MATERIALĂ ȘI CADRELE NECESARE REABILITĂRII

Dotarea materială a unui serviciu de reabilitare a deficitelor neurologice este complexă deoarece ea trebuie să conțină aparate, dispozitive, instrumente și instalații adecvate unei mari varietăți de invalidități: motorii, tonigene, de coordonare și echilibru, sfincteriene, de vorbire, psihice etc. Pentru un serviciu de reabilitare neurotraumatologică, dotarea este încă mai dificilă deoarece trebuie să aibă în vedere și cazurile de politraumatisme.

Pentru *reabilitarea kinetică* este necesar să existe săli de gimnastică care să fie situate cît mai aproape de saloanele dormitoare ale bolnavilor și care să fie dotate cu extensoare și haltere simple și maniabile, cu bare paralele reglabile la diferite înălțimi, scripeți, saci mici de nisip suspendați, spaliere, saltele de podea, mese de kinesiterapie, pedale, biciclete ergometrice, bare fixe de susținere, claviaturi (pentru reabilitarea mișcărilor fine), cîteva obiecte de sport : bile de popice, arc cu săgeți, sulițe de lemn, mingi etc. pentru coordonarea mișcărilor.

Pentru bolnavii cu mari deficite motorii și care nu se pot menține în ortostatism și nu pot merge, trebuie să existe diferite tipuri de scaune rulante și de cadre de menținere în ortostatism.

În multe cazuri reabilitarea motorie este facilitată de kinesiterapie subacvatică (așa-numita hidroterapie) care necesită existența în încăperi vecine sălilor de gimnastică, de *bazine cu apă caldă*. În aceste bazine mișcările active sînt facilitate de greutatea relativă mai mică a corpului în apă, contracturile sînt mai ușor de învins. Se pot de asemenea efectua masaje mecanice sau hidromasaje cu ajutorul unui foarte puternic jet de apă.

Pentru *terapia ocupațională* (ergoterapie) există extrem de variate posibilități de dotare. În mici încăperi se instalează cu dotare mai simplă sau mai complexă pentru bolnavi cu diferite grade de disabilitate : dispozitive de țesut, de legat cărți, instrumente de brodat și de împletit ; instrumente și dispozitive de ceasornicărie, de tîmplărie, de covoare. Pentru unele categorii de bolnavi se instalează instrumente muzicale (cu coarde sau cu claviatură), materiale plastice pentru modelat sau sculptat în lemn, materiale pentru pictură etc.

Încadrarea cu personal trebuie să fie numeric suficientă și calitativ adecvată sarcinilor grele și foarte diferențiate ale activităților de reabilitare. În afara unei calificări care în acest domeniu exclude orice improvizație sau adaptare empirică, personalul la toate nivelurile trebuie să dovedească mult devotament, multă răbdare și foarte multă înțelegere pentru această categorie de pacienți cu reacții afective și comportamentale deseori neechilibrate.

Personalul *superior* trebuie să fie constituit din *medici specialiști*, proveniți de preferință din neurologi și care să se fi instruit în medie doi ani în problemele de reabilitare. Medicii specialiști trebuie să se orienteze, să dirijeze și să planifice munca tehnicienilor după ce au studiat în parte pe fiecare pacient din punctul de vedere al patologiei, al psihologiei, al mediului din care provine, al profesiunii, al abilităților profesionale și — în măsură egală — trebuie să știe să cîștige încrederea pacienților. Deseori e nevoie de consult cu medicii neurochirurgi și ortopezi.

Profesorii de gimnastică funcționează sub diferite denumiri în toate țările și peste tot sînt proveniți din absolvenți ai școlilor, institutelor sau facultăților de cultură fizică. Ei trebuie să ia hotărîrile metodologice numai după o prealabilă consfătuire cu medicii specialiști. Profesorii de gimnastică medicală trebuie să fie perseverenți dar în același timp supli în aplicarea metodelor, să știe care sînt limitele în care pot lucra eficient cu fiecare bolnav și să nu depășească limitele oboselii. În activitatea de reeducare motorie, oboseala are un dublu rol : epuizează mai repede rezervele motorii deja precare pe care le are bolnavul și pe de altă parte îl pune în condiții sub performanțele sale uzuale ceea ce în cele din urmă duc la demoralizare și la pierderea încrederii în sine și în eficiența tratamentului.

Psihologii și logopezii trebuie să aibă o înaltă calificare și se formează dintre licențiații facultăților de psihologie. Este dealtfel recomandabil ca psihologul să fie în același timp și logoped deoarece ambele activități au multe puncte comune și adresabilitate foarte puțin diferită. Lor le incumbă în fond, rolul de a restabili contacte adecvate pacientului cu mediul pe căi aparent diferite dar care frecvent au trasee comune. Bolnavul afazic, căruia i se adresează logopedul, suferă mai mult din cauza ruperii contactului cu mediul decît din cauza unei hemiplegii asociate. Logopedul este primul cu care pacientul stabilește treptat un contact ideator, și în același timp sau ulterior, unul afectiv. El realizază că logopedul se străduiește să-l ajute, deși inițial nu are încredere în psiholog avînd impresia că acesta vrea doar să-l studieze sau să-i modifice personalitatea. Numai în cele din urmă și numai uneori, pacientul realizează cu exactitate rolul psihologului.

De aceea și misiunea psihologului este foarte grea și delicată. El trebuie să-evite neîncrederea bolnavului, să știe să-l scoată din apatie sau din disperare să-l facă un participant la viață și la efortul terapeutic și, după ce a realizat aceste lucruri, să-l orienteze spre activități adecvate noilor lui condiții.

Tehnicienii se formează de regulă dintre absolvenți de liceu care urmează o școală de calificare cu o durată de 2—3 ani. Ei se profilează pe diferite specialități, în cadrul fizioterapiei, mecanoterapiei, ergoterapiei. Este necesar ca, odată stabilit contactul cu bolnavul, practica adevcată și reabilitarea să fie efectuate de același tehnician, o schimbare a lui nefiind recomandabilă decît în situații conflictuale eventuale.

PRINCIPIILE ORGANIZATORICE ȘI METODOLOGIA RECUPERĂRII

Inițierea promptă a programului de recuperare reprezintă o condiție esențială. S-a spus că programul de recuperare trebuie început după stabilirea diagnosticului, odată cu depășirea fazei acute a bolii, bolnavul fiind afebril și conștient (Bailey și Korengold, 1962). Este extrem de important să nu se piardă în mod inutil timpul și să se depășească momentele în care măsurile de recuperare au cea mai mare eficiență. Condițiile de conștiență normală sau de afebrilitate nu trebuie interpretate rigid. Astfel la un bolnav comatos, după o contuzie cerebrală, mobilizarea pasivă trebuie să fie efectuată înaintea apariției redorilor articulare, care ar îngreuna ulterior mult programul de recuperare. La fel, o stare febrilă printr-o infecție urinară la un paraplegic nu constituie o contraindicație absolută în efectuarea programului de gimnastică medicală. Se poate spune că programul de recuperare trebuie început cu maximum de precocitate, adecvat fiecărui caz în parte, pe cît posibil din primele zile de îmbolnăvire odată cu instituirea altor măsuri terapeutice. Evitarea imobilizării prelungite nejustificate reprezintă un imperativ în recuperare, fiind cunoscute efectele negative ale acesteia asupra capacității fizice și psihice a bolnavilor. În acest sens, activitatea de recuperare se bazează pe o serie de principii organizatorice, din care cele mai importante sînt:

1. Conducerea unitară a acțiunii de recuperare de către un for instituțional unic;
2. Plan individualizat de realizare a reabilitării aplicat precoce și urmărit constant pînă la stabilizarea bolnavului;
3. Activitatea colectivă de elaborare a planului de recuperare, efectuată de specialiști care să dispună de mijloacele materiale pentru asigurarea aplicării în practică a obiectivelor propuse;
4. Continuitatea între diferitele etape ale recuperării (recuperarea medicală, recuperarea profesională).

În afara acestor principii organizatorice, recuperarea medicală trebuie să fie fundamentată pe o serie de principii de conduită:

1. Principiul umanitar; trebuie avut în permanență în vedere faptul că nu este vorba de a se reface o mînă, un picior sau o funcție oarecare ci de a se recupera un om bolnav. Recuperarea se efectuează prin strînsa conlucrare dintre pacient și medic, cu realizarea unor punți afective trainice dintre bolnavi și colectivul recuperator, evitîndu-se abordarea obiectiv impersonală a bolnavului și a problematicii sale. O atenție constant reînnoită pentru problemele emoționale, sociale și profesionale este de natură să crească motivația bolnavului în direcția efortului cerut de recuperare, ameliorîndu-i marcat performanțele.

2. Principiul precocității, continuității și etapizării activității de recuperare. Activitatea de recuperare, departe de a se limita la perioadele de internare în unități specializate, apare ca o acțiune durabilă, fragmentată în etape distincte dar inseparabile, în care o notă comună o constituie străduința atît a personalului medical și a restului personalului implicat în recuperare cît și a bolnavilor înșiși pentru permanenta ameliorare a posibilităților fizice și psihice restante, a pozitivării efectelor psihologice cît și a ameliorării consecințelor sociale și economice.

3. Principiul cooperării și împărțirii responsabilităților. Fiecare bolnav ridică probleme proprii, diferite de ale altor bolnavi și a căror abordare poate fi efectuată numai prin activitatea concertată a mai multor specialiști. Recuperarea medicală, realizată în echipă complexă, trebuie să fie condusă de medicul specializat în domeniul căruia îi aparține afecțiunea invalidantă.

4. Principiul educațional conform căruia este necesară informarea și educarea opiniei publice asupra problemelor specifice ale bolnavilor aflați în cursul unui proces de recuperare. Este bine cunoscută extrema importanță a familiei, a cercului de prieteni, a vieții curente desfășurată în colectivitate în echilibrarea psihologică și în restructurarea capacităților funcționale ale bolnavului.

5. Principiul compensării funcționale prin protezare. O largă categorie de oameni cu leziuni ireversibile și funcții definitiv pierdute pot beneficia de mijloace de protezare. În acest sens, este necesară colaborarea cu unități tehnice specializate în proiectarea și producția de proteze și orteze.

Practica a demonstrat că motivația cît și insuflarea și menținerea unui spirit competitiv se realizează mult mai ușor în cazul existenței unui grup de bolnavi cu același tip de afecțiuni neurologice, decît în cazul grupării unor bolnavi cu afecțiuni diferite: cardiace, ortopedice, psihice. Apare de asemenea un reflex de imitare, bolnavii preluînd maniere de lucru, metode de activitate, beneficiind astfel de experiența acumulată de către bolnavi aflați într-un stadiu mai avansat de recuperare. Tactul și experiența echipei de recuperare trebuie să existe și aici în selecționarea cazurilor astfel încît să fie servite ca exemple stimulatoare.

Recuperarea este un proces continuu, care nu trebuie întrerupt la trecerea bolnavului în altă secție, de exemplu, pentru tratarea unei afecțiuni concomitente, dar în cadrul altei specialități medicale. Astfel de treceri pot fi uneori dăunătoare sub raportul ruperii bolnavului de colectivul de recuperare cu care se acomodase și de care devenise legat cît și sub raportul inserării în alt grup de oameni, unde trebuie să reia de la capăt dificilul proces al integrării și adaptării.

FAZELE PROCESULUI DE RECUPERARE

Schematic procesul de recuperare se împarte în 3 faze care, deși distincte se suprapun parțial :

1. *Evaluarea pacientului*, nu numai sub aspectul medical general și neurologic, dar și sub acela al potențialului și problemelor psihologice, sociale și profesionale. Examenul neurologic cuprinde obligatoriu și o evaluare exactă a personalității și inteligenței bolnavului cît și a eventualelor tulburări psihice sau tulburări emoționale legate de prezența handicapului neurologic. Pentru bolnavii cu tulburări de tip psihotic aportul unui psihiatru este obligatoriu. Aportul psihologului, al sociologului, și al activistului sindical permite abordarea sub multiple aspecte a aptitudinilor și intereselor bolnavului, a capacității sale profesionale cît și a posibilităților și căilor de utilizare eficientă a acestor resurse spre binele bolnavului și a societății.

Procesul de evaluare constă în aprecierea cît mai exactă, preferabil cuantificată, a situației bolnavului atît inițial cît și ulterior în scopul corectei sale încadrări, a urmăririi evoluției sale și a aprecierii cît mai obiectiv posibil a diferitelor mijloace de tratament și mijloace de recuperare utilizate.

Este vorba în fond de realizarea unui diagnostic funcțional de mare finețe. Ca pentru orice diagnostic medical în genere, se procedează la corelarea datelor anamnestice cu datele obținute prin examenul clinic cît și cu datele oferite de unele teste și explorări speciale. O anamneză corectă trebuie să cuprindă datele esențiale, să fie concisă, logic ordonată și obiectivă.

Examenul fizic. În principiu examenul unui bolnav cu probleme de recuperare se face de maniera utilizată curent în practica clinică. Trăsătura distinctivă o constituie totuși atenta examinare și notare a capacității funcționale atît globale cît și pe aparate sau sisteme. Notarea inițială cît mai exactă a stării funcționale trebuie să utilizeze sisteme cuantificate ușor de aplicat și transcris.

Dată fiind probabilitatea mai mare a existenței tulburărilor de mers, acesta va fi examinat la sfîrșit, după notarea datelor aspectului general a examenului de aparate, a examenului neurologic și a examenului ortopedic. Dat fiind efortul la care este supus pacientul în cursul programului complex de recuperare, starea sistemului cardio-respirator trebuie notată nu numai în repaus dar și la efort.

Metode de explorare utilizate în recuperarea bolnavilor cu afecțiuni neurologice. S-a susținut că în general odată ajuns în etapa de recuperare bolnavul nu mai prezintă probleme de diagnostic. Privit din punct de vedere static acest lucru este adevărat, dar probleme de diagnostic pot apare oricînd, fie legate de evoluția bolii sau de apariția altor afecțiuni, fie legate de aprecierea periodică a capacității funcționale a întregului organism sau a aparatelor și sistemelor afectate.

Mijloacele de laborator utilizate în explorarea bolnavilor cu afecțiuni neurologice aflați în tratament recuperator sînt nu numai cele utilizate în Neurologie (Arseni și colab. 1968) dar și cele utilizate în explorarea funcțională în general.

La acești bolnavi explorarea funcțională repetată devine un mijloc de obiectivare a rezultatelor terapeutice.

Metoda specifică a bilanțului muscular și articular trebuie aplicată de medicii și kinetoterapeuții echipei de recuperare în toate cazurile în care există deficite neuro-musculare care fac necesară o astfel de evaluare, în evoluția bolnavului.

Programul complex de recuperare trebuie stabilit pentru fiecare bolnav pe baza propunerilor rezultate din analiza cazului de către echipa de recuperatori.

În domeniul afecțiunilor neurologice, echipa de recuperare trebuie condusă de un neurolog avizat în problemele teoretice și practice ale recuperării medicale. În alcătuirea echipei intră alături de medicul neurolog și medicul recuperator, cadre calificate în problemele specifice de nursing, psihologi și logopezi, activiști sociali, cadre medii de kinetoterapie, terapie ocupațională și ergoterapie, cît și maiștri cu pregătire adecvată îndeplinirii sarcinii de pregătire profesională și reorientare profesională. Spiritul de echipă, de deplină colaborare asigură abordarea globală a problemelor și rezolvarea lor integrală sub îndrumarea competentă a medicului neurolog coordonator.

Bolnavul internat în secția de recuperare trebuie examinat de fiecare din membrul echipei medicale, în scopul realizării unui bilanț cît mai exact al posibilităților fizice, psihice, sociale și profesionale. Această explorare are ca scop nu atît evidențierea consecințelor negative ale procesului patologic cît mai ales determinarea capacităților restante și a modului de folosire a acestora.

Constanta asociere la acțiunile medicale a unui permanent efort social și profesional implică încadrarea serviciilor de recuperare cu cadre capabile să desfășoare o eficientă activitate de prospectare și rezolvare a problemelor sociale și profesionale ale bolnavilor. Aceste cadre dau viață acelei laturi perceptului medicinii moderne care trebuie ,,nu numai să adauge ani vieții dar și viață anilor''.

2. *Stabilirea scopului terapeutic* se face după prelucrarea datelor obținute anterior, pentru fixarea unui obiectiv posibil de atins în condițiile proprii ale fiecărui bolnav privind capacitatea fizică, inteligența, stabilitatea emoțională și contextul socio-economic. Acest obiectiv este individualizat în funcție de particularitățile bolnavului, ale îmbolnăvirii și handicapului rezultat, ale grupului familial și social în care gravitează bolnavul. Dacă pentru hemiplegicii în vîrstă cîștigarea independenței prin recuperarea mersului poate fi un obiectiv suficient, pentru cei tineri este nevoie să se tindă să se obțină mult mai mult.

3. *Concretizarea mijloacelor și metodelor* prin care se poate realiza scopul terapeutic propus.

Împărțirea programului complex de recuperare într-un program terapeutic medical și un program terapeutic social are mai mult rol de clarificare a expunerii, măsurile sociale și medicale neputînd fi separate în fapt fără afectarea caracterului unitar și dinamic al programului de recuperare.

PROGRAMUL TERAPEUTIC MEDICAL

Corecta și atenta îngrijire a bolnavului încă din faza acută a îmbolnăvirii sau accidentării constituie o parte componentă a fazei precoce a programului de recuperare și în același timp un factor determinant în evoluția și eficiența măsurilor ulterioare de recuperare. Neglijarea unor aspecte așa-zise minore în îngrijirea bolnavilor privind combaterea instalării pozițiilor vicioase și a redorilor articulare, prevenirea producerii escarelor, a tulburărilor sfincteriene, psihice și emoționale poate îngreuna în mod substanțial activitatea ulterioară a echipei de recuperare.

Asigurarea unei alimentații corecte la bolnavii cu tulburări de deglutiție de diferite cauze poate fi realizată prin introducerea transnazală a unei sonde gastrice. Grija pentru permanentul aport de substanțe energetice, minerale și biocatalizatori, cu satisfacerea integrală a nevoilor organismului constituie un imperativ absolut.

Pentru *corecta poziționare* a corpului și a membrelor și în scopul prevenirii contracturilor se vor utiliza saci de nisip, perne, rulouri, saltele, palmare diferite ; în utilizarea acestora se va avea în vedere riscul producerii leziunilor de decubit. Împachetările calde și căldura radiantă contribuie la reducerea spasmelor musculare și a durerii pregătind mușchii atrofiați pentru creșterea progresivă a efortului de antrenament. Mișcarea pasivă a tuturor segmentelor corpului joacă un rol esențial în prevenirea limitărilor articulare și a contracturilor, acordîndu-se o atenție deosebită articulațiilor mîinii, umărului, șoldului și genunchiului a căror blocare prin contractură sau redori poate compromite reluarea funcției unui mușchi parțial afectat. În cazul în care contractura sau redorile sînt deja instalate, mișcările pasive vor fi efectuate cu blîndețe, pînă la punctul dureros, urmărind obținerea progresivă a cîștigului în amplitudine. O atenție deosebită se va acorda bolnavilor la care tulburările de sensibilitate nu oferă controlul prin durere al intensității exercițiului. Adeseori, la astfel de bolnavi, se pot produce rupturi musculare și sufuziuni subcutanate sau articulare ca urmare a unor exerciții brutale.

Leziunile de decubit. Deși în apariția escarelor factorii neurogeni și traumatismele locale se combină în proporții variabile de la un bolnav la altul, în marea majoritate a cazurilor presiunea locală prelungită asociată cu mici leziuni abrazive și cu macerarea pielii prin secreții sau urină constituie factori determinanți. Apariția escarelor denotă pentru cei mai mulți bolnavi neglijarea întoarcerii la intervale regulate suficient de scurte, nerespectarea îngrijirii locale a pielii, a curățeniei, a masajului. Aceste aspecte sînt cu atît mai importante la bolnavii cu tulburări sfincteriene. Leziunile de decubit sînt de temut întotdeauna cînd o tulburare de conștiență, tulburări de sensibilitate sau deficite motorii sînt prezente. S-au imaginat diferite modele de saltele antidecubit, dar ele au o eficiență discutabilă.

Controlul tulburărilor sfincteriene vezicale și anale. Un număr important de afecțiuni neurologice prezintă tulburări, de importanță variabilă, a funcțiilor de depozit și eliminare a urinei și fecalelor. Enumerarea acestor afecțiuni ar oferi o lungă listă a cărei sistematizare s-ar putea face după caracteristicile etiologice ale afecțiunii, nivelul leziunii nervoase (cerebral, medular, periferic etc.) cît și după caracteristicile tulburărilor sfincteriene antrenate.

Principalele afecțiuni neurologice însoțite de tulburări ale micțiunii sînt cele care produc leziuni ale componentelor arcului reflex al micțiunii și cele care interferează influențele modulatoare supramedular.

1) Disfuncțiile vezicale prin leziunile arcului reflex sacrat. Afecțiunile principale care antrenează acest tablou și mai ales cele de natură traumatică, urmate apoi de malformațiile congenitale vertebro-medulare, și mult mai rar de alte afecțiuni de natură tumorală (tumori de con medular) infecțioasă (poliomielită, tabes), degenerativ carențială (diabet complicat cu neuropatie).

2) Tulburările vezicale prin leziuni deasupra segmentelor medulare sacrate: Vezica neurogenă centrală. Cel mai frecvent, acest tablou este realizat de traumatismele vertebro-medulare cu lezarea măduvei deasupra segmentelor sacrate. Acest tablou mai poate fi de asemenea produs de scleroza multiplă, sifilisul spinal, medulopatii vasculare, compresiuni medulare variate, arterioscleroză.

Constipația, rezultat al unor leziuni neurologice sau a unor perturbări funcționale, consecință a imobilizării prelungite la pat sau a lipsei de activitate fizică reprezintă o constatare aproape uzuală la bolnavii cu diferite afecțiuni neurologice. La unii bolnavi, precum cei cu paraplegii, constipația poate fi extrem de rebelă. Efortul trebuie îndreptat mai ales către formarea unor obiceiuri corecte, către utilizarea unei alimentații care să realizeze un bun bol fecal, cu evitarea prescrierii sistematice, de rutină, a laxativelor sau clismelor.

Evaluarea și importanța tulburărilor psihice și emoționale. Prezența tulburărilor psihice și emoționale la un bolnav neurologic este rezultanta interrelațiilor dintre personalitatea premorbidă, efectul prezenței eventuale a leziunilor cerebrale cît și tulburările reactive induse de prezența unei afecțiuni invalidante. Recunoașterea precoce, evaluarea lor exactă și tratarea corespunzătoare este necesară în scopul elaborării exacte a programului de recuperare și a atingerii scopului propus prin acest program. Tablourile tulburărilor psihice ce se pot întîlni sînt extrem de variate atît ca aspect cît și ca intensitate și pot necesita adeseori colaborarea unui psihiatru. Abordarea terapeutică a acestor bolnavi trebuie să vizeze întotdeauna mecanismul etiopatogenic al tulburărilor avîndu-se în vedere că stările confuzive pot fi de asemenea agravate de toxicitatea medicamentoasă. Sedarea, atît prin mijloacele fizice, de tipul băilor calde, a împachetărilor, cît și prin mijloace medicamentoase, va fi atent dozată pentru a menține un grad convenabil de activitate fizică indispensabilă participării active a bolnavului la programul de kinetoterapie și la activitatea ocupațională.

Sindroamele depresive accentuate de lungile perioade de spitalizare, de slaba legătură cu familia sau de fenomenele de dezinteres din partea acesteia pot afecta serios participarea bolnavului la programul de recuperare și trebuie atent și susținut tratate.

În scopul reducerii frustației generate de inactivitate trebuie să existe o preocupare permanentă pentru progresiva creștere a responsabilității bolnavului în efectuarea îngrijirii zilnice a gurii și dinților, alimentării, îmbrăcatului și dezbrăcatului ca și a altor activități cu o dificultate mai mare. Cunoașterea preocupărilor, intereselor și pasiunilor bolnavului permite antrenarea acestuia și în alte activități cu un grad mai mare de atractivitate.

Depășirea fazei acute a tulburărilor neurologice permite începerea propriu-zisă a programului de recuperare.

PRINCIPIILE TERAPIEI OCUPAȚIONALE

Terapia ocupațională face parte integrantă din recuperarea medicală. Terapia ocupațională constă în orientarea bolnavului către activități selecționate în scopul menținerii și ameliorării capacităților sale fizice, pentru prevenirea incapacității, pentru evaluarea comportamentului și reacțiilor psihologice ale bolnavului cît și pentru antrenarea bolnavului către o atitudine corectă față de activitate, și stabilirea de relații interpersonale stimulatoare.

Schematic, obiectivele principale ale terapiei ocupaționale sînt următoarele :

1. EVALUAREA

Fără a realiza o nouă examinare medicală, terapia ocupațională, prin intermediul îndeplinirii de către bolnav a unor teste simple sau a unor activități de dificultăți diferite poate permite o apreciere exactă atît a posibilităților fizice ale bolnavului cît și a atitudinii acestuia față de activitate, față de terapeut și față de ceilalți bolnavi. Există numeroase diferențieri ale testării după tipul de leziune neurologică (leziune de neuron motor central sau de neuron motor periferic), după gradul de afectare, etc. Important este că această evaluare se face printr-o activitate oarecare, bolnavul avînd de îndeplinit o sarcină precisă. În acest fel trecerea către etapa următoare se face progresiv, fără un hotar bine stabilit.

2. TERAPIA OCUPAȚIONALĂ FUNCȚIONALĂ

Terapia ocupațională are ca scop refacerea la maximum posibil a capacităților fizice și psihice ale bolnavului, prin intermediul activității, în scopul obținerii unui nivel maxim de independență a acestuia față de nevoile sale zilnice, de nevoile familiei, față de muncă. După cum se vede, scopul terapiei ocupaționale se suprapune cu scopul însuși al recuperării medicale, cu singura diferență că se referă la aspectul limitat realizat numai pe calea activității ocupaționale.

Terapia ocupațională își îndreaptă eforturile în 3 direcții principale și anume :

a. restaurarea funcției fizice pe calea ameliorării forței mușchilor, creșterea mobilității în articulațiile afectate, perfecționarea coordonării dintre ochi și mînă (fig. 122), ameliorarea dexterității manuale și creșterea rezistenței la efort ;

b. antrenarea în scopul corectării disfuncțiilor perceptual motorii complexe de tipul dezorganizării temporo-spațiale ;

c. antrenarea pentru aplicarea, învățarea utilizării și controlării și pentru utilizarea curentă a protezelor și ortezelor.

Deși aceste obiective se referă în primul rînd la capacitatea fizică, factorii psihologici nu trebuie neglijați nici o clipă. Realizarea unui climat particular, stimulant pentru bolnav este indispensabil. Bolnavul trebuie să simtă o înțelegere stimulatoare fără a fi însă șocat permanent de un sprijin inutil sau de o atitudine miloasă jignitoare. Bolnavii trebuie îndrumați să învețe treptat să se descurce singuri în situațiile cele mai diverse, de dificultate progresivă, dar totuși posibile pentru capacitățile lor restante.

La bolnavii cu deficit motor prin leziune de neuron motor periferic principiul de bază constă în ameliorarea forței musculare. În cazul unor mușchi cu capacitatea redusă la minimum utilizarea unor dispozitive speciale, ca cele cu eliminarea greutății prin suporți cu contragreutăți, poate permite realizarea unor mișcări eficiente. Gradarea progresivă a sarcinii asigură atît mărirea forței mușchiului solicitat, cît și a rezistenței. La acești bolnavi nu trebuie pierdută nici o clipă din vedere prevenirea deformităților și contracturii

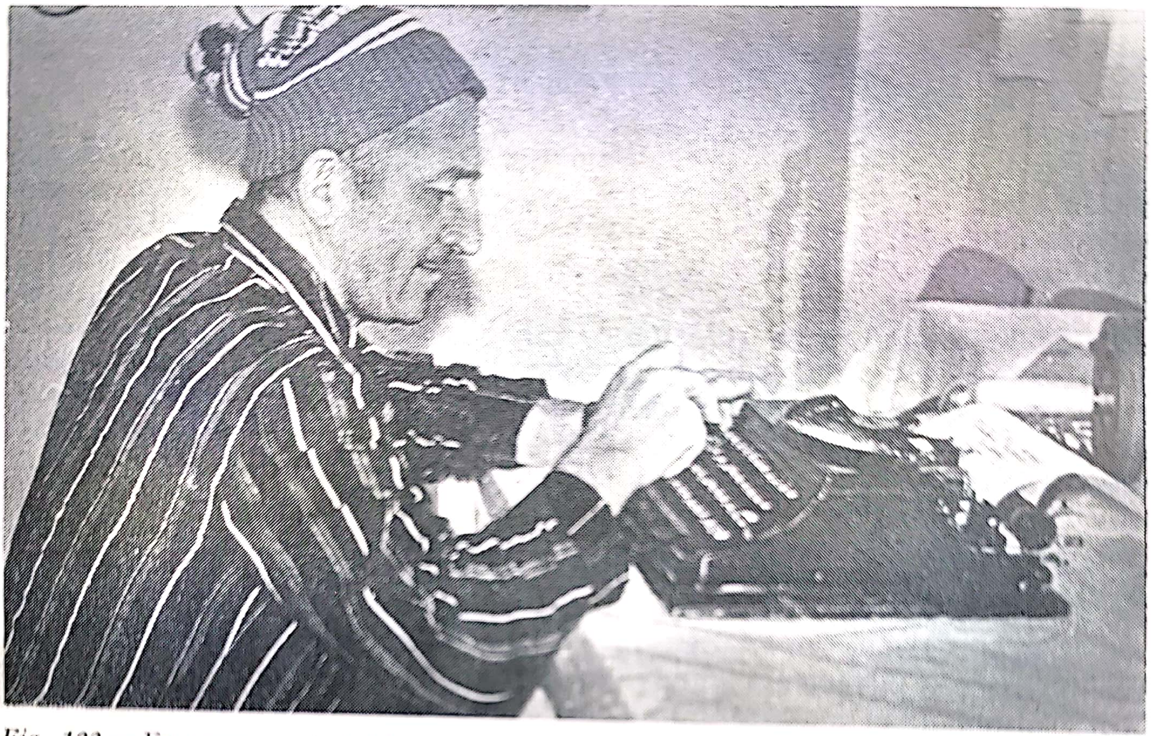


Fig. 122 — Exersarea scrisului la mașină constituie o modalitate valoroasă de activitate, atît sub aspectul terapiei vocaționale, și al eventualei reorientări profesionale, cît și sub aspectul ameliorării dexterității manuale și a perfecționării coordonării dintre ochi și mînă.

cu menținerea libertății de mișcare a articulației. Utilizarea unor atele se poate dovedi utilă mai ales în cazurile cu pierdere ireversibilă a funcției.

La bolnavii cu leziuni de neuron motor central, la deficitul motor se adaugă dificultățile legate de alți factori precum, spasticitate, afazie, apraxie.

La utilizarea protezelor și ortezelor se diferențiază 3 aspecte esențiale după cum se referă la etapa inițială în care bolnavul trebuie învățat maniera de construcție și funcționare a dispozitivului, modul de control, tehnica aplicării și scoaterii sale, urmată apoi de etapa antrenării bolnavului pentru corecta utilizare a acestora în activitățile zilnice de viață, pentru ca în etapa a 3-a să se ia în discuție utilizarea protezei în scop profesional.

Există în prezent unele unități medicale în care bolnavii internați să poată duce o viață activă, pe măsura posibilităților lor și în limitele permise de boală se folosesc calitățile terapeutice ale muncii : ateliere de tîmplărie, pielărie, legătorie, birouri de comerț și proiectare, se creează multiple posibilități pentru ca fiecare bolnav să poată fi antrenat într-o activitate productivă. Prestarea unei activități utile influențează favorabil tratamentul medical și are rezultate economice demne de a fi subliniate, oferind mijloace de existență, deși aspectul productiv este secundar fiind derivat din terapie. O deosebită influență asupra psihicului bolnavilor s-au dovedit a avea activitățile culturale organizate sub forma serilor muzicale, a recitalurilor sau a festivalurilor periodice, acestea din urmă cu antrenarea, sub o formă sau alta, a tuturor bolnavilor şi personalului. Efectele tonice ale festivalurilor folclorice se fac resimţite mai ales asupra cazurilor cu afecţiuni invalidante severe. Astfel de manifestări atenuează impactul psihologic al bolii şi handicapului, trezesc bucuria de a trăi şi pun pe primul plan viaţa.

3. EXPLORAREA PREVOCAŢIONALĂ

Încă din faza de recuperare medicală se conturează conduitele determinării cît mai exacte a posibilităţilor fizice şi intelectuale ale bolnavului, posibilităţi care sînt determinante în profilarea tipului de activitate productivă pe care bolnavul o va putea depune în viitor. Terapia ocupaţională, datele obţinute de examenul psihologic (fig. 123 a şi b) cît şi cele referitor la modul în care bolnavul priveşte problemele sale şi colectivul în care se află oferă elemente importante în direcţia orientării profesionale. Evident activitatea propriu-zisă de orientare profesională trebuie să se realizeze în instituţii specializate care preiau handicapatul odată depăşită etapa de recuperare medicală.

4. TERAPIA SUPORTIVĂ

De fapt terapia suportivă nu constituie un tratament aparte ci este mai curînd o trăsătură distinctivă a manierii de abordare a bolnavului ce trebuie recuperat. Distrugerile, adeseori definitive realizate de procesul patologic, realizează adeseori o stare reactivă care poate pune sub semnul întrebării întregul program de recuperare dacă medicul şi personalul ce-l secondează nu găsesc mijloacele potrivite de a o anihila. În plus bolnavul trebuie ajutat să înţeleagă, să accepte şi să lupte pentru refacerea pe baze noi, a unui nou tip de viaţă, mai mult sau mai puţin acceptabil prin prisma omului sănătos, dar care reprezintă unica modalitate pentru cel afectat.

5. ANTRENAREA ÎN VEDEREA ÎNTOARCERII ACASĂ ŞI A INTEGRĂRII ÎN FAMILIE

Această activitate reprezintă un aspect esenţial al activităţii bolnavilor atît pentru nevoia îndeplinirii unor sarcini domestice de către persoane neantrenate în activitate retribuită, cît, mai ales, pentru faptul că activitatea casnică reprezintă un excelent mijloc curent de antrenare în activitate a persoanelor invalidate, de utilizare practică a unor proteze şi orteze, cît şi de utilizare a fotoliilor rulante în viaţa zilnică.

Încă din timpul desfăşurării terapiei ocupaţionale, bolnavul poate fi urmărit, prin efectuarea unei sarcini casnice, asupra performanţelor, cunoştinţelor, atitudinilor şi siguranţei comportării.

Etapele antrenării în activitatea casnică ar putea fi astfel schematizate :

a. antrenarea sau după caz, iniţierea şi antrenarea în activitatea casnică ;

b. raţionalizarea activităţii în scopul reducerii consumului de timp şi de energie prin simplificarea tehnicii de lucru sau prin utilizarea unor aparate electro-casnice ;

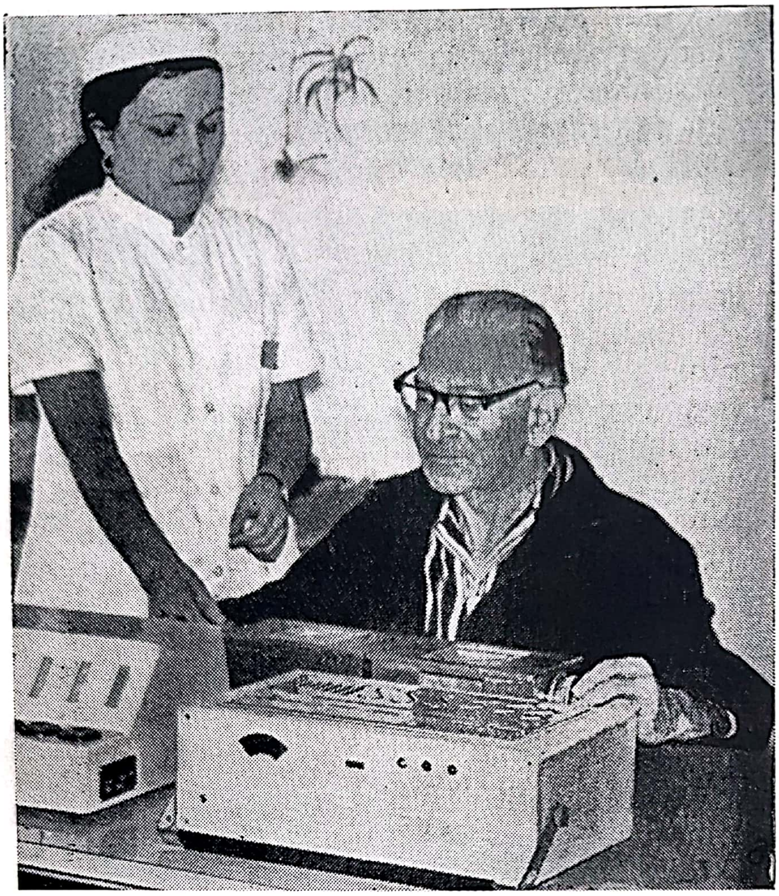
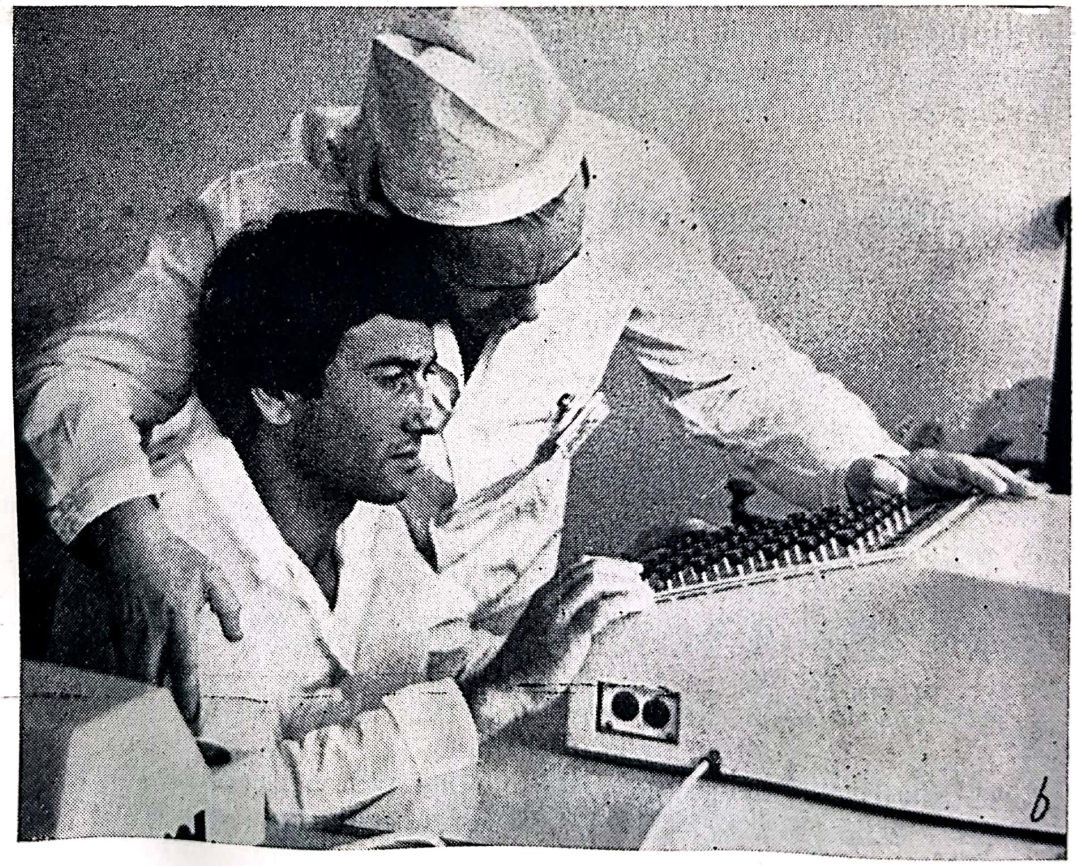


Fig. 123 a, b — Teste de manualizare și dexteritate în cadrul laboratorului psihologic.



c. descoperirea plăcerii și satisfacției în îndeplinirea activității casnice;

d. eventuala redistribuire și aranjare a ustensilelor sau restructurarea locuinței pentru ameliorarea posibilităților de efectuare de către persoana incapacitată a activităților casnice.

6. ACTIVITATEA LA DOMICILIU ȘI SUPRAVEGHERE DUPĂ EXTERNARE

Orice program de recuperare se poate dovedi ineficient dacă bolnavul este abandonat la domiciliu și lăsat să se descurce singur cu greutăți insuportabile. Bolnavul lăsat la domiciliu trebuie sprijinit pentru:

a. menținerea stării fizice și a independenței cucerite;
b. restabilirea stilului de viață și obiceiurilor anterioare;
c. orientarea către o profesie;
d. rezolvarea problemelor sociale.

În acest sens este necesară cunoașterea și eventual modificarea condițiilor de trai la domiciliu încă înainte ca bolnavul să fie externat. După externare bolnavul trebuie urmărit periodic și sprijinit să depășească eventualele dificultăți. O atenție deosebită trebuie acordată familiei care trebuie lămurită și determinată să aibă cea mai bună atitudine față de bolnav, cu evitarea atît a părăsirii și neglijării complete a acestuia, cît și a atitudinii de supraprotejare.

Orientarea și reorientarea profesională trebuie abordată precoce pentru a putea fi începută încă din timpul fazei de recuperare medicală propriu-zisă. Ea trebuie să constituie un punct de sprijin moral și fizic în antrenarea bolnavilor în procesul dificil și îndelungat al recuperării. În funcție de particularitățile bolnavului, de caracteristicile afecțiunii și deficitului antrenat, de capacitatea reziduală cît și de nevoile și solicitările în forță de muncă și servicii ale colectivității se vor alcătui programe individualizate, capabile să traseze traiectoria reîncadrării optime, în condițiile unei traumatizări psihice minime.

Familia trebuie învățată să aibă comportamentul cel mai indicat față de bolnav, combătîndu-se atitudinile extreme de abandonare și dezinteres total cît și cea de preluare totală a tuturor sarcinilor și obligațiilor, ceea ce accentuează dependența fizică și psihologică a bolnavului.

MEDICINA FIZICĂ

Deși activitatea de recuperare face apel la toate posibilitățile de tratament cunoscute, utilizarea mijloacelor medicinei fizice este preponderentă, constituind o particularitate. Prezentarea principiilor și mijloacelor medicinei fizice apare astfel justificată.

Medicina fizică constituie o ramură a medicinii care studiază efectele biologice ale factorilor fizici (termici, mecanici, electrici, acustici, diferite tipuri de radiații electromagnetice, mișcările de diferite feluri etc.) cît și aplicarea acestor factori în scop terapeutic. Acești factori acționează mai ales prin stimularea diferitelor sisteme și organe, mecanismul lor de acțiune fiind acela al creșterii capacității de adaptare a organismului. Îmbinarea diferitelor metode de exerciții cu alți factori fizici și, eventual, medicamentoși antrenează o creștere progresivă a capacității funcționale a organului sau sistemului vizat, cît și a întregului organism. Nici un medicament nu poate înlocui acțiunea complexă a exercițiilor de gimnastică, în timp ce mișcarea realizată astfel se poate substitui multor medicamente. Aceasta este cauza pentru care profilaxia și recuperarea nu pot fi realizate fără tratamentul prin exerciții, a posibilităților imense oferite de exercițiile de gimnastică care realizează partea principală a recuperării pe plan fizic. Gimnastica trebuie făcută astfel încît să evite durerile și suprasolicitările. Prezența unor oglinzi permite bolnavului un control și o corectare vizuală a exercițiului efectuat. Sportul individual sau în colectiv (mai ales baschetul) fac parte din programul de recuperare a bolnavilor paraplegici de exemplu.

Principiile și mijloacele fizice utilizate în recuperarea neurologică.

Terapia termică. Căldura constituie în medicina fizică mijlocul terapeutic cel mai frecvent utilizat, ea utilizîndu-se, obișnuit înaintea sau după exerciții sau alte terapii ale căror efecte le potențează. În general efectele fiziologice ale căldurii sînt aceleași indiferent de maniera de aplicare. Efectele fiziologice constau în vasodilatație, cu creșterea fluxului sanguin local, creșterea schimburilor metabolice, mărirea temperaturii locale și creșterea secreției glandelor pielii, mai ales a celor sudoripare, la nivelul zonei de aplicare, cu extinderea posibilă dar limitată la țesuturile învecinate. Printre cele mai importante efecte se numără sedarea durerii și a tensiunii musculare.

Metodele de aplicare a căldurii sînt multiple și se grupează în metode radiante, conductive și conversive.

Razele infraroșii reprezintă mijlocul curent de aplicare a căldurii radiante. Metoda cea mai simplă și curent folosită de aplicare a razelor infraroșii este cea denumită a băilor de lumină.

Aplicația externă a apei calde, metodă denumită *hidroterapie*, reprezintă un mijloc avantajos de terapie fizică, în care alături de efectele favorabile ale aplicării căldurii se obține și favorizarea mișcării prin diminuarea rezistenței opusă de gravitație, cît și prin efectele sedative și analgetice. Există o variată gamă de metode de aplicare a hidroterapiei în funcție de caracterul local sau general al aplicării, de utilizarea unor sisteme mecanice de agitare a apei, de introducere a unui curent de aer sau de folosire a unor extracte de plante. Astfel se pot deosebi : a) băi parțiale ale extremităților în așa-numitele băi cu apă agitată ; b) băi la cadă ; c) băi la piscină ; d) împachetări calde ; e) băi alternante. Împachetările umede fierbinți, deci ușor de aplicat au efecte favorabile restrînse și dezavantajul că prin greutatea împachetării se favorizează ischemia iar dificultatea controlului temperaturii expune, la bolnavii cu tulburări de sensibilitate, la arsuri. Împachetările care utilizează lîna sînt foarte reușite. Bolile alternante se folosesc mai ales pentru extremități și constau în introducerea succesivă în băi calde la 38 — 41°C și apoi în cea de 15 — 16°C. Durata imersiunii în apa caldă și cea rece este următoarea : a) fierbinte 10 min., apoi rece 1 min ; b) fierbinte 4 min, apoi rece 1 min ; c) fierbinte 4 min, apoi rece 1 min ; d) fierbinte 4 min, apoi rece 1 min ; e) terminarea procedurii prin 5 min în apă caldă.

Aplicațiile de parafină reprezintă tot un procedeu termic. Parafina se topește în simple băi încălzite. Amestecul ce se utilizează constă de regulă din 7 părți parafină și o parte ulei mineral, astfel ca punctul de topire să fie de 50°C. Capacitatea calorică scăzută cît și convecția minimă caracteristice parafinei permit prevenirea arsurilor. Riscul de producere a arsurilor este redus cînd parafina folosită are în ea părți încă netopite sau prezintă la suprafață o fină peliculă în curs de formare. Parafina poate să fie aplicată fie sub forma băilor de parafină cu coborîrea repetată a extremității în parafina topită la temperatura corespunzătoare, fie sub forma pensulațiilor cu parafină. După realizarea unei pelicule de grosime convenabilă, zona tratată se acoperă cu un prosop pentru 30 min ; în cazul băilor de parafină se poate lăsa extremitatea în parafină cu condiția supravegherii atente a temperaturii acesteia.

Întrucît efectele aplicațiilor termice sînt aceleași, indiferent de sursa de căldură, selectarea metodei utilizate depinde de : 1. sursa disponibilă ; 2. mărimea ariei ce urmează a fi tratată ; 3. profunzimea de penetrație a căldurii ; 4. timpul necesar pentru producerea efectelor dorite ; 5. ușurința aplicației ; 6. limita de siguranță ; 7. preferințe individuale.

Căldura profundă. Metodele expuse anterior nu pot realiza o încălzire în profunzime din cauza faptului că stratul adipos subcutanat este un veritabil izolator termic. În scopul încălzirii în profunzime a țesuturilor se folosesc diferite forme de energie fizică ce se transformă în căldură în profunzimea țesuturilor. Pentru nevoile clinice se folosesc unde scurte, microunde și ultrascurte. Folosirea curenților de înaltă frecvență pentru efectele lor termice profunde se denumește diatermie medicală.

În utilizarea căldurii de conversie trebuie ținut seama de o serie de proprietăți biofizice ale țesuturilor și de caracteristicile energiei radiante folosite. Un strat de grăsime subcutanat de 1 cm absoarbe 30% din energia microundelor, dar aceeași proporție din energia ultrasunetelor este reținută de un strat de grăsime de 5 cm, ultrasunetele fiind sub acest raport mai penetrabile. În țesuturile bogate în apă (precum mușchii) ultrasunetele pătrund mai ușor și sînt reținu~~te mai puțin în~~ comparație cu microundele, astfel încît ultrasunetele vor încălzi mai slab mușchii dar mai puternic oasele în comparație cu microundele. În plus ultrasunetele au o distribuție inegală la limita de separare a țesuturilor în comparație cu microundele care încălzesc mai uniform țesuturile. Aplicațiile căldurii de conversie nu se vor face la un subiect cu tendință la hemoragie.

Terapia prin frig. Ea nu este utilizată decît în traumatismele craniocerebrale acute.

Terapia radiantă — terapia cu ultraviolete. Aplicarea razelor ultraviolete se poate face general sau local.

Prescrierea tratamentului cu ultraviolete trebuie să precizeze sursa ce se folosește, doza ce se aplică, întinderea zonei iradiate, frecvența și numărul ședințelor cît și modul de creștere a iradierii.

Iradierea cu ultraviolete este indicată în afecțiunile neurologice ca efect tonic general și în escarele vechi.

Electroterapie. Efectele fiziologice depind de voltajul și frecvența curenților utilizați. Efectele sînt de tipul efectelor termice și efectelor stimulante. Curenții de înaltă frecvență și voltaj relativ ridicat cu efecte termice importante sînt denumiți curenți diatermici. Pentru stimularea mușchilor se folosesc mai ales curenții direcți și curenții cu frecvențe joase.

Curentul direct, cunoscut mai ales sub denumirea de *curent galvanic* este un curent unidirecțional constant cu polaritate distinctă, amperaj redus (sub 50 mA) și voltaj scăzut (sub 100 v). Se folosește sub forma iontoforezei, electrolizei, a băilor hidrogalvanice, a băilor Schnee, etc.

Iontoforeza, bazată pe efectele de migrare a ionilor sub influența curentului galvanic, se utilizează destul de frecvent în clinică. Substanțele cele mai des aplicate astfel sînt cele vasodilatatoare (histamina, novocaina, etc.), dar și numeroase alte substanțe care disociază pot fi folosite.

Este un lucru binecunoscut că un mușchi aflat în imposibilitatea de a funcționa în mod normal suferă modificări atrofice cu sclerozarea țesutului conjunctiv. Utilizarea curenților electrici stimulanți poate diminua acest proces, fără a-l împiedica însă total. Cele mai bune rezultate s-au obținut cu curenții lenți (2—32 c/sec.) sinusoidali, aplicați zilnic perioade îndelungate. Cele mai bune rezultate se obțin în tulburările de conducere fără denervare propriu-zisă. Uneori, odată cu apariția reinervării, după procese care au suprimat conducerea nervoasă poate exista o dificultate în utilizarea voluntară a mușchiului, printr-o așa-zisă dificultate de remorare.

În leziunile de sistem nervos central stimularea timp de 20 — 30 min la 1 200 — 1 500 c/sec. poate reduce spasticitatea printr-un mecanism încă neprecizat.

Masajul. Masajul este manual și mecanic. Efectele masajului sînt atît mecanice cît și reflexe. Cele mecanice constau în vasodilatație cu ameliorarea circulației, favorizarea reîntoarcerii limfatice și a rezorbției eventualelor edeme și efecte metabolice musculare importante. Masajul ameliorează nutriția mușchiului prin favorizarea circulației sanguine și limfatice, fără însă a avea efectele acidifiante ale efortului muscular. Aceasta pare a fi și baza fiziologică a efectelor favorabile ale masajului executat după eforturi fizice intense.

Există numeroase maniere de aplicare a masajului. O serie de principii, sau mai puțin pretențios, condiții, sînt necesare pentru efectuarea masajului:

1. Atît bolnavul cît și maseurul trebuie să se afle în poziția cea mai relaxată și în deplin confort, cu înlăturarea oricărei jene sau constricții prin îmbrăcăminte, poziție etc.

2. Mișcările operatorului sînt lente, blînde, mîinile sînt calde, spre a evita contracția reflexă a mușchiului.

3. Utilizarea unei substanțe pentru favorizarea alunecării mîinii ține de calitățile pielii, preferințele maseurului și disponibilități. Talcul este adeseori folosit, dar pe o piele uscată, friabilă sînt mai indicate uleiul sau loțiunile.

4. Mișcarea este lentă, ritmică, în aceeași direcție, fără producerea durerii.

În funcție de efectele căutate (reducerea durerii, ameliorarea circulației, relaxarea musculară, reducerea indurației sau edemului sau limitarea aderențelor) cît și de eventualele contraindicații (inflamații cutanate, tulburări circulatorii prin tromboflebită sau limfangită) se vor analiza oportunitatea și metodologia masajului în diferite afecțiuni.

Cura balneară. Programul de recuperare a bolnavilor inițiat în unitățile spitalicești se recomandă a fi continuat în stațiunile balneare din țara noastră. Alături de stațiunile profilate în recuperarea bolnavilor cu afecțiuni neurologice (Herculane, Mangalia, Pucioasa, Govora pentru adulți și Gura Ocniței, Techirghiol, 1 Mai pentru copii) există și alte stațiuni

(Eforie Nord, Felix) care au o bogată experiență și au obținut rezultate deosebite în tratamentul recuperator al bolnavilor neurologici.

În acest sens trebuie să fie organizată o cooperare directă între unitățile de recuperare, spitalele de Neurologie cu nuclee de recuperare și rețeaua de stațiuni balneo-climatice.

Indicațiile de tratament vor fi stabilite, în colaborare cu medicul neurolog și medicul specializat în medicina fizică și balneologie.

PARTEA SPECIALĂ

Acest capitol va cuprinde măsurile ce se impun în funcție de caracteristicile afectării neurologice și ale deficitului rezultat.

RECUPERAREA TULBURĂRILOR DE LIMBAJ DE TIP AFAZIC

Afazia a devenit o problemă medicală și socială de mare importanță odată cu creșterea frecvenței sale, urmare a măririi sensibile a duratei medii de viață la care s-a asociat incidența tot mai mare a diferiților factori etiologici.

Afazia constituie o tulburare a înțelegerii și folosirii limbajului cauzată de o leziune corticală. Perturbarea corticală, funcțională sau lezională afectează limbajul prin perturbarea prelucrării simbolurilor verbale și a schemelor lor motorii.

Cauza majoră a tulburărilor afazice o constituie accidentele vasculare cerebrale la care s-au adăugat traumatismele cranio-cerebrale, în creștere importantă în ultimul timp.

Clasificarea schematică a afaziilor în afazii expresive, afazii receptive și afazii mixte este utilă prin aspectul său sintetic și permite diferențierea didactică a mijloacelor de recuperare a limbajului.

Deși terapia tulburărilor de limbaj constituie un aspect teoretic sau practic de larg interes, există încă numeroase aspecte contradictorii, ceea ce l-a făcut pe Bay (1973) să afirme că pe plan științific tratamentului afaziei îi lipsește o bază teoretică iar pe plan practic lipsește un sistem de lucru, existînd atîtea metode cît terapeuți.

Dificultățile procesului de recuperare a afaziei rezultă nu numai din numărul redus al cadrelor și dificultatea pregătirii lor cît și din faptul inexistenței unei metodologii unitare, metodele de tratament a tulburărilor afazice asemănîndu-se în unele unități celor de instruire a copiilor în școlile elementare. Nu există de asemenea un acord dacă pregătirea trebuie să se centreze pe capacitățile de limbaj restante ale bolnavului sau, din contra, pe deficitele de limbaj evidente. În prezent există puține metode specifice de tratament, precum metoda de deblocare elaborată de Weigl (1961) sau metodele de terapie de grup derivate din psyhodrama lui Moreno. Introducerea cunoștințelor lingvistice ca și utilizarea metodelor cercetării științifice permit ca la fiecare caz în parte să se determine defectele caracteristice astfel încît să se poată utiliza metode specifice de tratament.

În funcție de preferințele, posibilitățile și de sarcinile specifice ale fiecărui nucleu de recuperare a tulburărilor de limbaj se vor folosi scheme de examinare şi baterii de teste diferenţiate. Simplă şi uşor de utilizat de cadre cu pregătire medie este foaia de observaţie pentru examenul afaziei.

FOAIE DE OBSERVAŢIE PENTRU EXAMENUL AFAZIEI

Numele şi Prenumele . . . . .Data examinării
Vîrsta . . . . .Starea civilă I
Studii . . . . .Profesie II
Funcţia actuală III
Limba maternă . . . .
Ce alte limbi cunoaşte . . . .
Emisferul dominant . . . .

Examinarea bolnavului

Capacitatea de comunicare verbală

I. Funcţii expresive

A. *Vorbirea provocată şi spontană*
Cum te cheamă?
Cîţi ani ai?
Ce meserie ai?
Eşti căsătorit? . . . . Numele soţiei . . . .
Ai copii? . . . . Numele copiilor . . . .
Cum te-ai îmbolnăvit?

B. *Vorbirea automată*
Luni, Marţi, Miercuri, Joi, Vineri, Sîmbătă, Duminică
Ianuarie, Februarie, Martie, Aprilie, Mai, Iunie, Iulie, August, Septembrie, Octombrie, Noiembrie, Decembrie
Primăvară, Vară, Toamnă, Iarnă
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30. — 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1.

C. *Vorbirea repetată*
Litere: P, B, T, D, C, G, M, N, F, V, A, E, I, U, H, R, S, Ş, O, L
Cuvinte: Poartă, Balcon, Tramvai, Deget, Cană, Gît, Mamă, Nas, Foc, Varză, Administraţie, Emilia, Internare, Uzină, Hotel, Rac, Soare, Oraş, Lumină
Propoziţii: Eu sînt la spital — Tu mă întrebi — El aşteaptă afară — Noi muncim ca toţi ceilalţi — Voi vă duceţi la teatru — Ei beau apă — Treisprezece cocostîrci pe casa lui Kogălniceanu — Treizeci şi trei de regimente de artilerie călăreaţă — Soarele stă sus peste satul Salcia

D. *Denumire*
Culori: roşu, galben, verde, albastru, alb, negru, maro, bleu, roz, violet
Forme: cerc, pătrat, triunghi
Obiecte: Chibrit, Ceas, Cheie, Creion, Nasture, Nas, Ureche, Ochelari, Cuţit, Farfurie
Imagini: Cal, Automobil, Măr, Pahar, Furculiţă, Pisică, Copil, Casă, Pară, Bicicletă
Verbalizarea acţiunilor gestuale: a bea, a mînca, a scrie, a citi, a dormi

II. Funcţii receptive

A. *Arătarea obiectului corespunzător obiectului arătat*: perie de haine, mănuşi, cuţit, pieptene, periuţă de dinţi, furculiţă, ochelari, lingură, cheie, cutie de chibrituri.
B. *Arătarea obiectului corespunzător cuvîntului auzit*: chibrit, ceas, cheie, creion, nasture, nas, ureche, ochelari, cuţit, farfurie
C. *Arătarea imaginii corespunzătoare cuvîntului auzit*: cal, automobil, măr, pahar, furculiţă, pisică, copil, casă, pară, bicicletă, roşu, galben, verde, albastru, negru, alb
D. *Reprezentarea gestuală a unui cuvînt auzit*: ciocan, cheie, a bea, a scrie, chibrit, fumat, cravată, cuţit, pălărie, batistă

E. *Inţelegerea vorbirii auzite*:
— executarea ordinelor verbale
    a) simple: închide ochii, deschide gura, ridică mîna stîngă

b) complicate : du mîna stîngă la ochiul stîng, du mîna dreaptă la urechea dreaptă, du mîna stîngă la frunte și mîna dreaptă la nas, bate de trei ori în masă cu mîna stîngă și du-o apoi la nas

c) Proba Pierre Marie

d) Executarea unor acțiuni simple cu obiecte : pune cuțitul pe pahar, pune solnița în farfurie, pune ochelarii la dreapta paharului, pune chibritul în fața ochelarilor

III. Lexia

A. *Expresivă*

Litere (d, v, l, b, i, o, a, p, t, h) la fel L, V, D, B, I, O, P, A, T, H

Cuvinte : baba, carte, rechin, constituție, hipopotam (în caz de eșec litere, capitole)

Propoziții : la munte este aer curat ; dacă o să fie vreme frumoasă, o să putem merge la plimbare ; respectați rîndul ; eu am venit înaintea dumneavoastră

Cifre : 5, 9, 4, 6, 2, 13, 24, 63, 108, 2420

B. *Receptivă*

Citirea numelui propriu (recunoașterea ca atare)

Explicarea gestuală a cuvintelor citite : greblă, pieptăn, cană, furculiță, creion, cheie, batistă, țigară, cuțit

Găsirea obiectelor corespunzătoare cuvintelor citite : ceas, stilou, sticlă, cheie, dosar, cuțit, chibrituri, fereastră, podea, ușă

Executarea ordinelor scrise : închide ochii, deschide gura, scoate limba, du mîna stîngă la ochiul drept

IV. Grafia

A. *Scrierea numelui propriu*

B. *Dictată*

Litere : d, v, l, b, i, o, a, p, t, h ; la fel D, V, L, B, I, O, A, P, T, H

Cuvinte : furcă, mănușă, baie, legume, perie de dinți, automobil, basculantă, cinematograf, portar, șosea

C. *Copiată*

Litere, Cuvinte (la fel ca și grafia dictată)

D. Alcătuirea unui cuvînt din litere : masă, apă, casă, fereastră, butoi

V. Agramatism

A. *Expresiv* (se notează greșelile gramaticale)

B. *Receptiv*

a) *Auditiv* : propozițiile următoare (pronunțate de examinator) sînt corecte, sau nu ? Copilul merg la școală. Voi plecăm la țară. Mașinile circulă pe șosea. Paharul este spartă

b) *Lexic* : bolnavul unește cu o linie cuvîntul din stînga potrivit cu cel din dreapta :

galben		sînt		băiat	
Pahar	stricată	are	am	pom	mulți
Sînt		era		iepuri	
Roată		Fost		Masă	

VI. *Praxia*

Aprinde un chibrit — închide și deschide un nasture — așază trei monede în rînd — le pune una peste alta — dă mîna

VII. *Gnozia*

A. *Auditivă* : recunoașterea obiectelor după zgomot (cheie, chibrit, ceas, sunete onomatopeice : vîntul, oprirea calului, bătutul la ușă)

B. *Vizuală*

Se trece punctajul obținut la denumirea imaginii și se notează răspunsurile corecte. Se poate exprima și gestual

C. *Tactilă*

Stereognozia : furculiță, cheie, bec, ochelari, chibrit : la dreapta și stînga

VII. Orientarea în timp şi spaţiu

A. *Timp*
Citirea orei
Cunoaşterea anului, lunei, zilei, datei

B. *Spaţiu*
Dreapta, stînga, sus, jos
Dacă-şi găseşte singur patul

IX. Desenul

A. *Dictat* (linie, cerc, pătrat, triunghi, casă, pom, om)
B. *Copiat* (linie, cerc, pătrat, triunghi, casă, pom, om)

X. *Calcul*

A. *Mintal* : 5 + 3 =
2 – 1 =
2 × 2 =
4 : 2 =
18 + 12 =
36 – 16 =
9 × 11 =
54 : 9 =

B. *Scris* (aceleaşi operaţiuni)

XI. Flexibilitatea gîndirii

Să denumească printr-un singur cuvînt :
Căciulă, cămaşă, ciorapi =
Masă, scaun, dulap =
Găină, raţă, gîscă =
Cuţit, furculiţă, lingură =
Să indice contrariul cuvintelor : mare, gras, bun, vesel, silitor
Să arate care din cuvinte nu seamănă în grupele :

Craiova	Avion	Pian	Mamă	Medic
Dunărea	Vapor	Vioară	Coleg	Inginer
Bucureşti	Ciocan	Creion	Tată	Elev

— *Explicarea sensului figurat al unor proverbe* :
Cine are carte, are parte =
Cînd pisica nu e acasă, joacă şoarecii pe masă =
Cine sapă groapa altuia, cade el în ea =

Examenul atent al fiecărui bolnav poate oferi informaţii utile pentru conducerea recuperării afaziei. Astfel faptul că unii bolnavi pot răspunde mai bine la stimuli vizuali decît la cei auditivi sau mai bine în scris decît prin vorbire va condiţiona întregul proces de abordare a bolnavului.

Dat fiind modificarea performanţelor bolnavului prin factori emotivi, se va urmări pe de o parte corectarea emotivităţii crescute a acestor bolnavi şi pe de altă parte rolul favorabil al reacţiilor emotive şi stărilor afective pozitive.

În concepţia unor autori, procesul psiholingvistic poate fi mai bine înţeles cînd este corelat cu dezvoltarea înţelegerii şi a limbajului la copil. Limbajul se dezvoltă după naştere ca un proces stadial odată cu dezvoltarea neurologică, fizică şi psihologică. Deşi lipsit de limbaj, la scurt timp după naştere sugarul poate comunica nevoile sale de bază sau disconfortul, deşi îi lipseşte capacitatea de a simboliza aceste nevoi într-o manieră verbală. Cu alte cuvinte el poate ţipa dar nu poate vorbi. Progresiv el ajunge să recunoască multe situaţii din jurul său, putînd diferenţia voci, tonuri, melodii. În această fază copilul a fost asemănat cu bolnavul cu afazie mixtă globală. Treptat copilul începe să distingă grupuri de sunete şi chiar să le utilizeze în mod diferenţiat. Deşi nu formează cuvinte se simte o modulaţie melodioasă a expresiei verbale în schițare, asemănătoare prozodiei pe care o percepe de la anturaj. Etapa a fost comparată cu jargonafazia în care se emit sunete ce nu se grupează în cuvinte inteligibile, care nu pot transmite semnificația simbolică. Utilizarea unor anumite combinații fonemice poate reproduce întîmplător cuvintele, moment important în realizarea unei comunicări verbale, deși limitată, atît pentru copil cît și pentru afazic. Creșterea bagajului lexical se face progresiv, inițial cu substantive. Dezvoltarea construcției gramaticale reprezintă o treaptă tardivă, atinsă de unii bolnavi afazici numai tardiv și parțial, tradusă prin aspectul ,,telegrafic“ al exprimării. Deși sub aspect exterior aceste comparații pot fi făcute, ușurînd prezentarea didactică, procesul de readaptare lingvistică a unui afazic diferă fundamental de achiziția unui nou sistem lingvistic de către un creier normal.

Problema majoră pentru cel ce se ocupă cu recuperarea tulburărilor de limbaj constă în sprijinirea bolnavului în utilizarea simbolurilor verbale grafice și fonice cît și în recunoașterea și corectarea diferitelor categorii posibile de greșeli. Permanenta recunoaștere și corectare a erorilor constituie școala la care se reeducă bolnavul afazic. Aici intervin metodologii specifice legate de apartenența recuperatorului la o anumită concepție a patogeniei tulburării de limbaj.

Tuturor trebuie să le fie proprie răbdarea, spiritul de caldă cooperare și corectare, capacitatea de recompensare și stimulare afectivă. Spiritul de emulație care se naște în cadrul unui mic grup de afazici, apropiați ca posibilități de comunicare, este folosit adeseori de logoterapeuți în scopul ameliorării performanțelor acestora.

Recuperarea limbajului nu trebuie înțeleasă ca o sarcină ce revine exclusiv terapeutului limbajului. Și aici, ca dealtfel în toate problemele de recuperare, este vorba de o activitate de echipă, în care trebuie inclusă și familia bolnavului. Pe de altă parte, recuperarea limbajului nu poate fi ruptă de celelalte aspecte privind ameliorarea performanțelor motorii, corectarea deficiențelor viscerale, recîștigarea independenței, etc.

Dată fiind evoluția spontan favorabilă a unor tulburări de limbaj consecutive accidentelor vasculare cerebrale, momentul începerii terapiei tulburării de limbaj a constituit un subiect de discuție. Procesul recuperării spontane este limitat și sfîrșește la cîteva luni după insultul cerebral. În unele centre profilate, tratamentul se începe la 6 luni după accidentul vascular cerebral, atunci cînd pentru majoritatea cazurilor procesul restabilirii spontane s-a oprit (Leischner, 1872). Starea de labilitate emoțională prezentă la numeroși bolnavi în perioada imediat următoare accidentului vascular cerebral întîrzie instituirea terapiei tulburării de limbaj. Acești bolnavi izbucnesc în plîns la întrebări banale sau la cea mai mică dificultate de exprimare. Evoluția naturală spre atenuare a acestei labilități emotive durează cîteva luni, putînd fi însă mult scurtată printr-o terapie psihotropă corect condusă. Același lucru se poate spune și despre euforia accentuată prezentă durabil sau alternativ cu labilitatea emoțională la acești bolnavi. S-a considerat că terapia limbajului nu trebuie începută mai înainte ca ameliorarea spontană să nu fi dus la menținerea în platou a performanțelor de comunicare verbală și ca labilitatea emoțională să fie ștearsă. Numeroase excepții de la această regulă pot fi acceptate. Personal, începem terapia tulburărilor de limbaj odată cu instalarea programului recuperării hemiplegiei. În principiu, terapia tulburării limbajului poate fi începută odată ce bolnavul este gata să coopereze, recunoscînd necesitatea intervenției logoterapeutului.

Afazia expresivă. Există o serie de procedee simple care ameliorează comunicarea și care reduc astfel sentimentul de frustrație încercat de bolnav. Întrucît pacientul înțelege destul de bine, cel mai bine este să i se explice procedeul de comunicare ce urmează a fi folosit, lămurindu-i-se în termeni simpli că afazia este o tulburare neurologică și nu psihică, tulburare ce poate fi tratată. Înțelegînd aceste multiple aspecte, bolnavul va accepta mai ușor metoda simplificată de comunicare. Aceasta va consta fie într-un răspuns neverbal, gestual (înclinarea capului pentru da, clătinarea capului pentru nu, în cazul în care bolnavul nu poate răspunde verbal la chestiunile interlocutorului) sau pentru cei ce pot spune da sau nu, într-un răspuns verbal. Dacă bolnavul are de comunicat vreo dorință, depinde de abilitatea interlocutorului de a-l chestiona și de a obține răspunsul fără repetări prea numeroase. Cînd bolnavul dorește un obiect ce se află în raza vizuală, indicarea lui poate lămuri dorința. Utilizarea unui manual cuprinzînd imaginile lucrurilor ce pot fi cerute permite bolnavului să se exprime prin indicarea imaginii. De regulă bolnavul cu afazie expresivă este incapabil să scrie, dar pentru eventualele excepții existența la îndemîna bolnavului a unui creion și a unui caiet poate permite schițarea desenului obiectului sau chiar notarea denumirii sale. Aducerea la cunoștința bolnavului a informațiilor ce l-ar putea interesa trebuie realizată anticipat de solicitarea din partea bolnavului. Deși toate aceste modalități nu reprezintă decît o comunicare imperfectă, ele constituie primele elemente pe baza cărora cu răbdare, și perseverență, se elaborează un limbaj mai cuprinzător.

Afazia receptivă ridică mai multe probleme, bolnavul neînțelegînd nimic sau foarte puțin din ceea ce i se spune. Ca profunzime, perturbarea poate fi variabilă de la incapacitatea totală a înțelegerii cuvinte or din afazia globală la dificultatea parțială de input verbal.

La această categorie de bolnavi metoda de comunicare va fi vizual-gestuală, însoțită de scurte explicații și ordine. În mod permanent, bolnavul va fi sprijinit să-și depășească performanțele, prin fixarea de sarcini imediat superioare abilității sale prezente. Terapeutul va sprijini bolnavul să treacă la etapa superioară în ierarhia recuperării, stimulîndu-l să treacă de la absența oricărei încercări de verbalizare la exprimarea în jargon, sau de la aceasta prin autosupraveghere către așa-numitul limbaj fortuit. În toată această activitate, terapeutul nu acționează singur fiind, permanent secondat de ceilalți membri ai echipei de recuperare de restul bolnavilor, de membrii familiei. Familia constituie factorul cel mai important în planificarea etapelor terapeutice, dar efortul său trebuie ghidat în mod calificat. Maniera de activitate poate fi variabilă de la învățarea directă la metode de condiționare și stimulare mai mult sau mai puțin directă. Întotdeauna trebuie să se tindă către dezvoltarea unei comunicări spontane utile. Realizarea unui climat favorabil constituie condiția esențială a obținerii succesului. Satisfacția obținută prin realizarea unei comunicări cu valoare practică dă satisfacție și încredere bolnavului, facilitînd ameliorarea performanțelor. În cazurile dificile, chiar și realizarea unei comunicări minime, sprijinită de comunicarea gestuală și prin mimică trebuie să împiedice izolarea bolnavului, cu consecințe negative pe plan psihologic și social.

RECUPERAREA BOLNAVULUI HEMIPLEGIC

I. TUDOR

Accidentele vasculare cerebrale (A.V.C.) reprezintă principalul factor de invaliditate durabilă la populaţia în vîrstă. Hirschberg (1976) (U.S.A.) apreciază la circa două milioane numărul celor care, supravieţuind după A.V.C., au rămas cu sechele neurologice şi necesită asistenţă medicală specializată. La noi în ţară, se notează pentru populaţia urbană o incidenţă anuală a cazurilor noi de A.V.C. de circa 160 la 100 000 locuitori (Ionescu şi colab., 1973). Rezultă astfel un important contingent de bolnavi cu deficit hemiplegic care necesită asistenţă recuperatorie. Alături de A.V.C., care reprezintă cauza majoră a hemiplegiilor, se adaugă şi alţi factori etiologici, mai ales traumatismele cranio-cerebrale, procese infecţioase, inflamatorii şi tumorale. Întrucît în majoritatea cazurilor hemiplegia apare ca o consecinţă a A.V.C. cît şi pentru faptul că problematica ridicată de o hemiplegie reziduală ţine mai puţin de etiologia acesteia cît şi de coexistenţa eventuală a altor afecţiuni sau factori invalidanţi, prezentarea se va referi mai ales la hemiplegia de cauză vasculară, cu notarea unor eventuale excepţii. Este important de subliniat faptul că, graţie unui program de recuperare corect alcătuit şi aplicat, numeroşi bolnavi care au suferit un A.V.C. pot duce o viaţă satisfăcătoare în cadrul comunităţii proprii.

În faţa unui deficit motor rezidual, de tip hemiplegic, problema majoră a recuperării o constituie recîştigarea mersului şi, eventual, a activităţilor zilnice de viaţă. Pentru aprecierea cît mai exactă a evoluţiei bolnavilor, cît şi a valorii terapiei aplicate, este necesară realizarea unei examinări cît mai complete la internare şi externare cît şi periodic, cu cuantificarea datelor obţinute. O astfel de evaluare trebuie să cuprindă condiţia fizică a bolnavului, starea funcţională a membrelor superioare şi inferioare, funcţiile senzoriale şi de comunicaţie, funcţiile principalelor aparate cît şi examenul psihologic.

Un adevăr, adeseori neglijat, îl constituie faptul că, la scurt timp după A.V.C., marea majoritate a bolnavilor care nu sînt comatoşi sau confuzi au un potenţial de recuperare, care adeseori diminuă progresiv mergînd pînă la anulare, ca urmare a suprimării oricărui efort prin imobilizarea prelungită la pat. Încă din prima lună după A.V.C., caracterizată prin risc mare de recidivă şi mortalitate ridicată, sînt indicate exerciţiile de mobilizare pasivă a membrelor deficitare cît şi exerciţii de tonifiere a membrelor indemne, de ameliorare a capacităţii cardio-respiratorii. Pentru bolnavii internaţi cu A.V.C. în spital, neglijarea acestor prime măsuri de recuperare este frecventă, iar pentru cei aflaţi la domiciliu ea constituie regula. Aceasta este în parte şi o consecinţă a faptului că spitalele cu profil de acuţi nu dispun încă de suficiente forţe materiale şi umane pentru iniţierea precoce a unui program de recuperare. Acest program trebuie început în secţiile de neurologie, imediat ce starea de conştienţă şi starea generală a bolnavului o permit şi continuat după externare, în mod susţinut, la nivelul policlinicilor. O parte din bolnavii A.V.C. beneficiază de programele de recuperare din unităţile medicale cu profil de recuperare sau în cele specializate în recuperarea bolnavilor neurologici. Bolnavii pot fi internaţi în aceste unităţi, după ce starea medicală a devenit stabilă, cu condiția absenței tulburărilor de cunoștință.

Pentru bolnavul hemiplegic succesul recuperării înseamnă redobîndirea capacității de a merge. Mobilitatea oferită unui hemiplegic de deplasare a cu ajutorul unui fotoliu rulant adecvat (posibil de a fi mișcat cu o singură mînă), nu este decît un slab paleativ care oferă un grad de independență foarte limitat. În prezent, recuperarea mersului constituie un obiectiv pentru a cărui realizare se desfășoară în mod sistematic o adevărată bătălie.

Un aspect extrem de important este reprezentat de capacitatea reziduală a bolnavului de a realiza micile activități ale vieții zilnice, precum spălarea, pieptănarea, hrănirea și mersul la toaletă, îmbrăcatul, aranjarea patului și chiar efectuarea unor activități casnice reduse. Aceste elemente notate periodic și stimulate permanent de personal au o mare valoare.

Este dificil să se facă, încă la interval scurt după A.V.C., prognosticarea viitorului funcțional al bolnavului. O indicație orientativă asupra posibilității reluării mersului oferă așa-numitul test al ridicării în picioare. Acest test poate fi efectuat după trecerea fenomenelor acute consecutive A.V.C., odată cu recîștigarea posibilității menținerii în poziție șezîndă. Bolnavului, aflat în poziție șezîndă, cu picioarele atîrnînd la marginea patului (înălțimea patului astfel reglată încît să se poată sprijini ușor pe podea sau, în eventualitatea existenței unui pat mai înalt, cu aplicarea sub picioare a unui suport ferm, stabil și de înălțime corespunzătoare) i se cere să se ridice și să stea pe membrul inferior indemn, sprijinindu-se cu mîna sănătoasă de tăblia patului sau, mai bine, de speteaza unui scaun fixat de un ajutor. Dacă bolnavul poate sta pe membrul inferior neafectat, se poate aprecia că el posedă, potențial, șansa de a merge. Aceasta întrucît prima condiție pentru reluarea mersului constă în capacitatea membrului inferior sănătos de a prelua greutatea corpului. O altă condiție o reprezintă existența unei motivații suficiente de a relua mersul din partea bolnavului. Deși gradul paraliziei membrului inferior nu joacă un rol determinant, totuși revenirea unui grad de motilitate voluntară reduce timpul necesar pentru reluarea mersului. Deficitul flasc întîrzie mersul în comparație cu deficitul spastic. Cînd un bolnav trece la ortostatism, spasticitatea blochează genunchiul în extensie, favorizînd susținerea corpului. În genere, cam după 2—3 săptămîni de la accidentul vascular, spasticitatea începe să se dezvolte, ceea ce permite bolnavului să utilizeze membrul paralizat ca un pilon rigid pe care îl proiectează înainte și în jurul căruia pivotează. Utilizarea unei încălțăminte corespunzătoare, eventual cu un limitator de 90° pentru articulația tibio-tarsiană, se poate dovedi de folos.

Membul inferior neafectat este cel care furnizează forța necesară mersului. Repausul prelungit la pat diminuează semnificativ forța membrului inferior neafectat, forță care și așa este mai redusă încă înainte de accidentul vascular la persoanele în vîrstă care nu duc o viață activă. De aceea, acest membru trebuie întărit sistematic printr-un program de exerciții active contra rezistență și exerciții de ridicare în picioare. Bolnavul execută exercițiile de ridicare pe membrul sănătos pornind din poziție șezîndă pe un scaun suficient de înalt. Pe măsura cîștigării în forță, înălțimea scaunului este redusă progresiv, cînd scaunul este reglabil, sau se poate folosi artificiul plasării pe scaun a unei cărți voluminoase a cărei grosime poate fi scăzută prin întoarcerea paginilor. Volumul exercițiilor zilnice trebuie adaptat stării bolnavului și mai ales capacității cardiocirculatorii. Orientativ, în absența unei afecțiuni cardiace, se utilizează un număr de 10 ridicări pe ședință și circa 4—5 ședințe de exerciții zilnice.

Acest program de exerciții de ridicare pe membrul sănătos este avantajos pentru că se poate face la scurt interval după A.V.C., independent de ameliorarea neurologică, putînd fi efectuat și la bolnavii afazici. Acest program crește capacitatea de efort a bolnavului, îi redă încrederea și previne instalarea unor incapacități secundare. Pentru conducerea acestor exerciții nu este nevoie de o pregătire specială și nici de dotări tehnice speciale. Programul acesta se execută pe o durată de 2 săptămîni, interval în care încep să se schițeze mișcări voluntare în membrul inferior paralizat și să înceapă instalarea spasticității. Aceste două modificări favorizează sprijinul pe membrul paralizat și permit trecerea la programul de exerciții cu amîndouă picioarele. De obicei, în această etapă, kinetoterapeutul exersează perseverent mersul cu sprijinirea unilaterală a bolnavului. Această etapă implică participarea fizică a kinetoterapeutului, solicitînd din partea sa forță și îndemînare, mai ales în cazul bolnavilor hiperponderali. Hirschberg (1976) consideră că modul cel mai eficient de lucru în această etapă îl constituie exercițiile de urcare a treptelor cu sprijin din partea kinetoterapeutului și/sau de balustradă. Urcarea scărilor ar stîrni mai puțină teamă bolnavilor decît mersul pe orizontală. Pentru ca echilibrul să nu fie afectat de eventuala balansare a brațului hemiplegic, acesta va fi prins de gît cu o eșarfă.

Parcurgerea cu succes a acestei etape înseamnă trecerea la mersul cu sprijin în baston, ceea ce înseamnă cîștigarea unei independențe deosebit de prețioase pentru bolnav. Exersarea și ameliorarea continuă a acestui mers este determinată în fixarea mărimii și dificultății distanțelor parcurse.

Recîștigarea mersului nu reprezintă decît un aspect, deși esențial, al activității de recuperare. Programul de recuperare trebuie să cuprindă și alte aspecte esențiale, precum ameliorarea comunicării, îngrijirea extremității superioare paralizate, ameliorarea dispoziției și motivației cu tratarea eventualelor tulburări psihice, îmbunătățirea capacității de autoîngrijire și de rezolvare a micilor activități zilnice, și chiar pregătirea în vederea reluării unor activități productive.

Abordarea multilaterală, holistică a bolnavului hemiplegic înseamnă înțelegerea acestuia ca organism unitar, în strînsă interrelație cu mediul său familial și social. Ameliorarea comunicării înseamnă mult mai mult decît tratarea tulburărilor afazice. Sînt bine cunoscute tulburările vizuale și problemele de auz pe care le au bolnavii, corectate sau nu, prin ochelari sau proteze auditive. Preocupările diferite, concepțiile adeseori opuse celor din familie, dificultățile de auz și vedere generează izolarea și uitarea bătrînilor undeva, într-un colț, chiar și în momentele cele mai puțin indicate. Cînd la aceste mici dificultăți, proprii vîrstei, se adaugă afectarea psihică, tulburările senzitive și integrative consecutive A.V.C. (apraxii, agnozii, hemianopsie etc.) sau perturbarea nivelului de vigilitate, apare și mai clar valoarea tratamentului corespunzător al tuturor tulburărilor. Nu pot fi neglijate aspecte importante ca existența unei azotemii, a unui diabet sau a altor tulburări metabolice. O hipoxie cardiacă sau pulmonară, mai ales, o deshidratare cu azotemie, sau medicația administrată (hipnotice, anticonvulsivante) se pot afla la originea unei somnolențe care împiedică buna participare a bolnavului la programul de recuperare. Un aspect care este neglijat frecvent este acela al tratamentului stomatologic. Tratamentul dentar al acestor bolnavi are o serie de particularități care pot fi grupate astfel :

1. prezența unor afecțiuni medicale care împiedică sau îngreunează tratamentul stomatologic ;
2. incapacități fizice care limitează măsura în care bolnavii pot beneficia de îngrijirea stomatologică ;
3. lipsa motivației pentru realizarea acestui obiectiv ;
4. incapacitatea de a se adapta la folosirea de rutină a dispozitivelor prescrise ;
5. dificultate de comunicare.

Corecta rezolvare a problemelor stomatologice ale hemiplegicului contribuie într-o măsură importantă la reechilibrarea și readaptarea acestor bolnavi.

Incapacitatea de a se hrăni, spăla, îmbrăca este acut resimțită de bolnav și familia acestuia. În măsura posibilităților, bolnavul trebuie antrenat, cît mai precoce posibil, la îndeplinirea actului hrănirii cu ajutorul mîinii indemne; la fel pentru unele activități igienice. Totuși, activități mai complexe, ca îmbrăcarea, se vor exersa numai după ce bolnavul a recîștigat mersul și un grad suficient de independență. Extrem de valoroase pentru bolnavii hemiplegici se dovedesc a fi instrumentele create special pentru uzul lor ca și unele adaptări inspirate ale obiectelor de folosință curentă (fig. 124). Aplicarea la patul bolnavului a unei scări de pîrghie (fig. 125) îi ușurează manevra de trecere în poziție șezîndă.

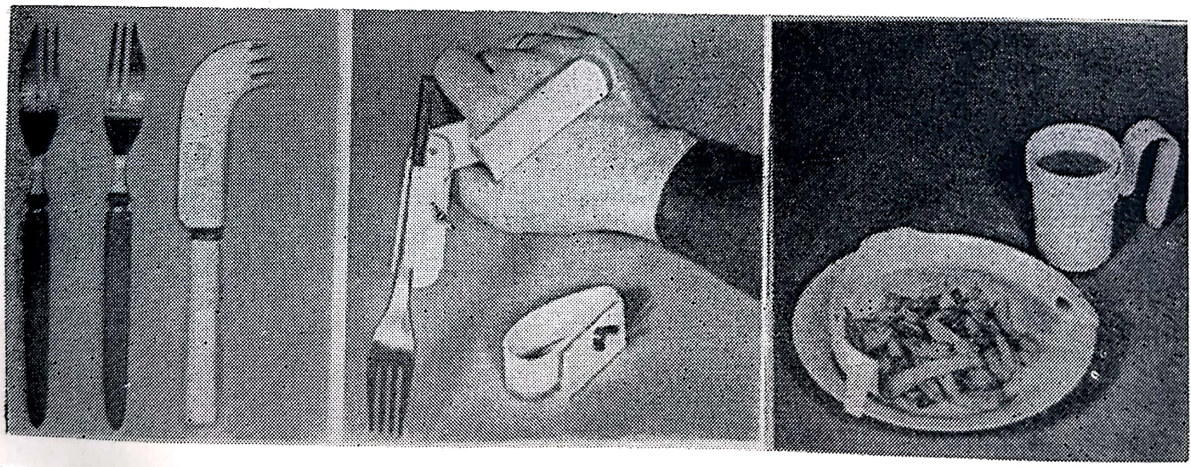


Fig. 124 — Instrumente uzuale adaptate pot ușura mult activitatea uzuală zilnică a hemiplegicului.

Îngrijirea membrului superior paralizat devine un obiectiv aparte, dacă se are în vedere faptul că la 60% din hemiplegici membrul superior rămîne nefuncțional, fiind doar punctul de plecare a unor suferințe algice, invalidante. Mobilizarea pasivă, de către bolnav și kinetoterapeut a membrului superior afectat, are drept scop prevenirea instalării contracturilor și redorilor.

O problemă frecvent întîlnită la bolnavii hemiplegici o constituie umărul dureros. Date fiind repercusiunile multiple pe care suferința umărului le antrenează asupra bolnavului, abordarea succintă a acestei teme apare necesară. În mod schematic poate fi vorba de:

a) dureri proiectate, fără atingerea umărului;

b) dureri de origine capsulară și periarticulară (periartritele scapulo-humerale);

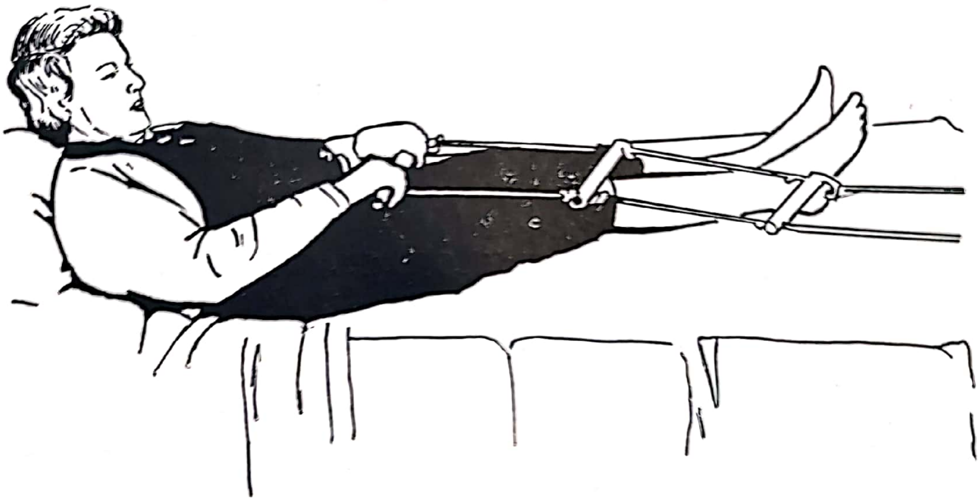


Fig. 125 — Scara de frînghie, fixată de tăblia patului, ajută mult bolnavul în realizarea mișcării de ridicare în poziție șezîndă. În acest scop, scara de frînghie poate fi utilă în multe alte locuri (grupuri sanitare, băi etc.).

c) dureri articulare neinflamatorii;

d) artropatii neurologice;

e) dureri prin leziuni articulare inflamatorii.

În durerile proiectate, mișcările active și pasive sînt libere, nu există puncte dureroase la palpare, examenul radiologic este normal. Afecțiunile capabile să se exprime prin dureri proiectate la nivelul umărului sînt: afecțiunile hepatobiliare, insuficiența coronariană, afecțiunile pancreatice și peritoneale, nevralgiile cervico-brahiale, sindromul Parsonage-Turner (amiotrofia nevralgică), sindromul nervului suprascapular (cu atrofii supra- și subspinoase și exagerarea durerii la adducția brațului).

Periartritele scapulo-humerale reprezintă marea majoritate a cazurilor de umăr dureros și se prezintă sub 4 mari tablouri clinice: umărul dureros simplu, umărul dureros acut, umărul blocat și umărul pseudoparalitic. Umărul blocat sau înghețat reprezintă constatarea cea mai frecventă la bolnavii neurologici și impune asocierea simultană a mișcărilor pasive și apoi active (în cîteva ședințe zilnice), cu injecțiile intraarticulare de corticoizi, în scopul diminuării capsulitei retractile care se află la baza procesului.

Dintre procesele neinflamatorii ale umărului, cu apariții mai frecvente la bolnavul hemiplegic, artroza umărului este obișnuită și ridică probleme privind tratamentul și mai ales reeducarea. Pentru cazurile dificile consultul cu un reumatolog poate fi indicat.

Dintre artropatiile nervoase, paraosteoartropatiile reprezintă un tablou destul de frecvent. Ca și pentru cele apărute la tetraplegici sau la traumatizați care au stat o perioadă mai lungă în comă, ele apar la cîteva luni după instalarea tabloului neurologic și produc dureri, redori și chiar tumefierea umărului. Radiografiile arată importante calcificări periarticulare care pot realiza adevărate punți osoase care unesc humerusul de acromion sau omoplat. Soluția adoptată pentru astfel de cazuri cu o vechime mai mare de 6 luni a fost ablația chirurgicală, dar rezultatele nu sînt prea optimiste.

Artritele inflamatorii acute, deși posibile (reumatismale, tbc) sînt constatări puțin frecvente la bolnavii hemiplegici. Fac excepție artritele subacute și cronice, precum reumatismul psoriazic, reumatismul inflamator rizomelic al oamenilor în vîrstă.

Toate aceste fenomene ale umărului dureros impun continuarea tratamentului în ambulator după părăsirea spitalului și luarea în discuție a eventualității curei balneare.

REABILITAREA TRAUMATIZAȚILOR CRANIO-CEREBRALI

C. ARSENI ȘI I. OPRESCU

Obiectivele reabilitării deficitelor prin leziuni traumatice cranio-cerebrale sînt în linii mari aceleași cu ale reabilitării din bolile neurologice și în mare măsură cu ale reabilitării în general. Deosebirile constau aproape în ponderea fiecăruia dintre aceste obiective.

În reabilitarea în general există, în mare, trei obiective care constituie în același timp cele trei principale compartimente de activitate ale oricărui serviciu de reabilitare :

1. Obiectivul de reabilitare medicală care privește recuperarea funcțională și supleerea anatomică a deficitelor. Este evident că nu poate să existe o demarcație netă între terapeutica specifică și reabilitarea medicală. Cu bună dreptate s-a susținut că reabilitarea medicală începe, cel puțin pentru traumatizații cranio-cerebrali, din momentul diagnosticului care trebuie să fie foarte precoce și exact, precum și din primele măsuri terapeutice, care trebuie să fie cele mai adecvate și mai eficiente. Deoarece leziunile traumatice cerebrale sînt procese evolutive, precocitatea unui diagnostic exact și a terapeuticii celei mai adecvate, conservă un material cerebral și o potentialitate funcțională mai apte reabilitării.

2. Obiectivul reabilitării psiho-sociale este poate cel mai complex și mai delicat, deoarece presupune o bună cunoaștere a individualității anterioare a bolnavului și a mediului său, reacțiile lui afectiv-emoționale față de boală și de invaliditate. El trebuie să asigure menținerea unui tonus afectiv suficient, să determine la bolnav necesitatea și dorința de colaborare cu medicul, să-i dirijeze și echilibreze reacțiile afectiv-emoționale, să-i conserve legăturile sociale, să cultive la bolnav și la aparținători sentimentul de solidaritate și responsabilitate familială. În fond, obiectivul reabilitării psihosociale este de a *evita în primul rînd izolarea* bolnavului de mediul familial și social, deci de a evita cu orice preț tendința la refugiu în boală sau în invaliditate ; în al doilea rînd este de *a face din bolnav un participant activ* la propria sa reabilitare.

3. Obiectivul recuperării profesionale pune uneori probleme destul de delicate, mai ales dacă gradul de recuperare obținut este incompatibil cu reluarea profesiunii dinainte de invalidare și bolnavul trebuie orientat către o nouă preocupare și o altă activitate. Evident că,

pentru muncitorii manuali sau pentru femeile casnice, atelierele de ergoterapie pot fi suficiente, dar pentru bolnavii cu profesiuni foarte diferențiate, care cer efort fizic și intelectual (medici, ingineri etc.) reabilitarea într-un nou domeniu profesional cere din partea specialiștilor un mare discernămînt psihologic. Obiectivul lor este ca, din personalitatea bolnavului, să aleagă și acele aptitudini care, cultivate, să creeze bolnavului o nouă personalitate profesională și să-l integreze deci cu alte coordonate care să fie cele mai adecvate, în altă profesiune. Orice eșec pe acest plan este susceptibil să anihileze realizările obținute de reabilitarea medicală și de cea psihosocială. Este însă tot atît de adevărat că și un eșec al reabilitării psihosociale are drept consecință nerealizarea obiectivului de reabilitare profesională.

În consecință, aceste trei obiective de reabilitare nu trebuie considerate și tratate ca fiind trei compartimente diferite. Ele se pot deosebi nu numai prin metode, dar se întrepătrund atît în ceea ce privește individualitatea bolnavului cît și cea a reabilitatorului.

Realizarea acestor obiective nu poate fi decît rezultatul unei munci de echipă în care fiecare component să fie încredințat unui specialist cu maximă competență.

MĂSURI DE REABILITARE A TRAUMATIZAȚILOR CRANIO-CEREBRALI

Aplicarea măsurilor de reabilitare în traumatologia cranio-cerebrală trebuie să țină seama de unele particularități ale acestei patologii în comparație cu leziuni de altă natură ale creierului. Aceste particularități, care conferă o mai mare eficiență măsurilor de reabilitare, sînt următoarele:

1. Marea majoritate a traumatizaților cranio-cerebral sînt *indivizi tineri*, netarați de alte afecțiuni cerebrale sau somato-viscerale. 80% sînt în vîrstă între 20—40 ani.

2. În mare parte din cazuri, deficitele neurologice prin leziuni traumatice cerebrale *recuperează rapid*, dacă diagnosticul a fost precoce și tratamentul a fost adecvat. Se poate deci considera că, dacă un sindrom neurotraumatologic obișnuit (cu excepția dilacerărilor sau a hematoamelor intraparenchimatoase în arii cerebrale foarte diferențiate funcțional) prezintă importante fenomene reziduale sau sechelare, probabil diagnosticul a fost tardiv sau eronat ori, mai curînd, tratamentul nu a fost cel mai adecvat.

3. Un însemnat număr de traumatizați cranio-cerebral *grav și foarte grav supraviețuiesc* datorită progreselor realizate de tehnicile moderne de reanimare. Supraviețuirea lor prin aplicarea măsurilor de terapie intensivă este însă legată de invalidități grave, necompensabile, datorită unor leziuni cerebrale întinse și ireversibile. La această categorie de bolnavi neuro-traumatizați, posibilitățile de reabilitare funcțională sînt limitate.

4. Condiția favorabilă, că leziunile traumatice cerebrale survin pe un organism în general tînăr și netarat de alte afecțiuni viscerale sau somatice, este în mare măsură contracarată de condiția agravantă a *politraumatismelor*. Traumatismele asociate toraco-pleuro-pulmonare și cele vertebro-medulare cervicale au ponderea agravantă cea mai mare pentru caracterul compensator sau reversibil al unor leziuni cerebrale, efectul agravant fiind determinant în mare măsură de hipoxia indusă în aceste tipuri de traumatisme asociate.

La aceste două principale condiţii traumatice care limitează posibilităţile de reabilitare, s-ar mai putea adăuga caracterul difuz al multora din leziunile traumatice, ceea ce determină ca manifestările neurologice induse să fie foarte polimorfe.

S-ar mai putea adăuga, de asemenea, ca o condiţie agravantă, faptul că unii traumatizaţi grav la care locul accidentului a fost la mare distanţă de un centru neurochirurgical, au primit prima asistenţă terapeutică în spitalul cel mai apropiat, cu mijloace necorespunzătoare, şi de către medici nespecialişti; în alte cazuri, transportul pînă la un centru neurochirurgical s-a făcut tardiv sau în condiţii neadecvate.

REABILITAREA ÎN SINDROAMELE NEURO-TRAUMATOLOGICE MICI SAU MODERATE

În sindroamele neuro-traumatologice de mică sau moderată amploare, leziunile cerebrale sînt în mare măsură reversibile şi funcţional compensabile, dacă diagnosticul a fost precoce şi tratamentul adecvat. S-ar putea, deci, deduce că în aceste cazuri nu sînt indicate şi nici aplicabile măsurile de reabilitare.

Traumatismele craniocerebrale uşoare şi medii se împart după durata tulburărilor neurologice în următoarele 3 grupe:

I. Dispariţia tuturor tulburărilor în primele 4 zile de la impact. Bolnavii din această grupă recuperează complet şi rapid aptitudinea de muncă, cu excepţii care nu sînt semnificative statistic.

II. Persistenţa semnelor neurologice în cursul primelor 3 săptămîni determină o uşoară diminuare a capacităţii de muncă în 19% din cazuri. Acestea cer o recuperare.

III. Persistenţa tulburărilor neurologice pentru o durată de peste 3 săptămîni duce la o reducere a capacităţii de muncă în 43% din cazuri (uşoară în 28%, gravă şi permanentă în 15%); e nevoie de recuperare în raport cu deficitul neurologic.

REABILITAREA ÎN PRINCIPALELE DEFICITE ALE SINDROAMELOR NEURO-TRAUMATOLOGICE GRAVE

Principalele deficite ale sindroamelor neuro-traumatologice susceptibile a fi obiectivul metodelor de reabilitare şi care survin, de regulă, după traumatisme cranio-cerebrale grave, sînt următoarele:

1. Tulburări motorii şi tonigene
2. Tulburări psihice
3. Tulburări de limbaj.

1. Reabilitarea în tulburările motorii şi tonigene. Este cunoscut faptul că deficitele motorii survenind prin leziuni cerebrale de diferite cauze au o mare potenţialitate de recuperabilitate funcţională, chiar spontană. Principalele mari statistici arată că între 60% şi 40% din hemiplegi pot utiliza membrele de partea paralizată după un interval de 6—8 săptămîni. Dacă acest lucru este aşa pentru patologia neurologică, în general, procentajul de recuperabilitate a deficitelor motorii prin leziuni cerebrale traumatice este încă mai mare, astfel încît, numai în cazuri relativ rare şi în care a existat o mare suferinţă de trunchi cerebral, recuperabilitatea spontană este insuficientă sau nulă.

Marile deficite motorii cu un grad minim de recuperabilitate spontană survin însă în politraumatisme, cînd există leziuni asociate vertebro-radiculo-medulare.

Gradul mai mare de recuperabilitate spontană a deficitelor motorii prin leziuni cerebrale traumatice se datorește mai multor factori: vîrstei, în general tinere, a majorității traumatizaților cranio-cerebral; absenței vasculopatiilor cerebrale de tip A.S.C. care grevează recuperabilitatea la bătrîni; ponderea importantă pe care o are, în determinismul deficitelor motorii, edemul cerebral traumatic care este, în mare măsură, reversibil.

Pentru toate aceste motive, problemele pe care le are de rezolvat reabilitarea în cazul deficitelor motorii traumatice sînt mult mai simple decît în cele de altă natură.

Principalele probleme sînt următoarele:

— *Cînd trebuie să înceapă aplicarea măsurilor de reabilitare?* Principiul general este ca activitatea de reabilitare să înceapă cît mai curînd posibil, adică imediat după ce bolnavul și-a recăpătat conștiența, este afebril și dacă nu prezintă complicații importante. Acest principiu se referă, desigur, la măsurile active de reeducare motorie, dar activitatea de reabilitare trebuie, de fapt să înceapă mult mai devreme la bolnavii cu alterări prelungite ale stării de conștiență. După părerea noastră, ea trebuie să înceapă din momentul în care bolnavul este echilibrat, din punct de vedere respirator și hidro-electrolitic, chiar dacă persistă alterări ale stării de conștiență. În această perioadă, bolnavul fiind neparticipant, măsurile de reabilitare sînt mai mult preventive în scopul de a nu se instala redori articulare, retracții musculo-tendinoase, amiotrofii, precum și în scopul evitării apariției de escare. Practic, imediat ce traumatizatul s-a reechilibrat din punct de vedere al funcțiilor vegetative, trebuie prevenite și corectate posturile segmentare vicioase, trebuie combătute contracturile și trebuie evitat decubitul. Tendința la posturi segmentare vicioase (extensie cu rotație internă, mai rar externă, a membrului superior și de flexiune, în special distală, rotație internă a membrului inferior) poate și trebuie prevenită și corectată foarte precoce, fie prin aplicarea de atele, fie prin plasarea adecvată a segmentelor membrelor între saci de nisip sau perne. Se va începe, de asemenea, precoce, efectuarea de mișcări pasive, dacă, bineînțeles, nu există fracturi asociate ale unui segment de partea paralizată. Mobilizarea pasivă se va face prin mișcări cît mai ample, reproducînd pe cele fiziologice, și în parte pentru fiecare segment al unui membru. Se recomandă a fi efectuate în perioade de cîte 15—20 minute la interval de 3—4 ore pe zi. Este util ca mișcările pasive să fie efectuate și în membrele de partea opusă, nedeficitare deoarece se pare că, datorită sinergismului, acest mod de a proceda facilitează apariția mișcărilor de partea deficitară.

— *Cum trebuie condusă reabilitarea motorie?*

Odată cu apariția primelor mișcări voluntare, se trece la o reabilitare activă a mișcărilor segmentare și elementare și a celor coordonate, solicitînd din ce în ce mai mult inițiativa și colaborarea bolnavului. Este recomandabil ca, în această fază, reeducarea motorie să se facă nu în poziție culcată, ci cu bolnavul așezat la marginea patului sau chiar într-un fotoliu. Din această poziție bolnavul trebuie pus să repete, de cît mai multe ori pe zi, în perioade de cîte 20—30 minute, maximum de performanțe motorii, fără a-i epuiza însă rezervele motorii.

Deoarece recuperabilitatea este mai precoce la membrul inferior, datorită gradului mai mare de participare a automatismelor motorii și a sinergiilor kinetice, este posibil și necesar ca bolnavul să treacă în ortostatism și să înceapă să meargă cît mai precoce. Ca și pentru motilitatea segmentară, activitatea de trecere în ortostatism și de mers trebuie realizată în perioade la început scurte, de cîteva minute, și prelungite treptat, fără a depăși limitele oboselii. Pentru ca bolnavul să realizeze aceste performanțe cît mai puțin asistat, deci cu o cît mai mare participare, se pot utiliza diferite dispozitive ajutătoare, ca, de exemplu, trecerea gradată la ortostatism, cu bolnavul plasat pe o masă basculantă care se ridică treptat spre vertical, sau mersul sprijinit de bare fixe. Pe măsura progreselor realizate, bolnavul este pus să meargă din ce în ce mai independent, sprijinit în baston, este pus să ocolească obstacole, să coboare trepte cu înălțime din ce în ce mai apropiată de normal și cu sprijin din ce în ce mai redus.

În perioadele de repaus dintre activitățile de reeducare a mersului, se vor continua mișcările pasive și masaje musculare pentru a obține o optimă troficitate musculară și suplețe articulară.

O atenție deosebită trebuie acordată evitării tendinței pe care o au acești bolnavi ca, în scopul realizării unor performanțe cît mai mari în mișcări și în special în mers, să păstreze posturi vicioase, fie segmentare, fie ale întregului corp și care, în aparență, facilitează pentru moment amploarea performanțelor.

La membrul superior, care are o motilitate mai diferențiată, în special în segmentele distale, care este de achiziție filogenetică mai recentă și are componente automate și de sinergism mai restrînse, motilitatea revine mai tîrziu și reabilitarea mișcărilor este mai lentă și mai incompletă. De aceea, și metodele de reabilitare motorie sînt mai laborioase. În faza de plegie, mobilizarea segmentară pasivă va fi făcută pe lîngă metodele manuale, și prin utilizarea unui scripete de care este ancorat membrul plegic și pe care bolnavul îl acționează cu membrul sănătos. Cînd au apărut mișcările voluntare în segmentele distale, se va da bolnavului să strîngă, treptat, în mînă, o minge de dimensiuni adecvate, să țină corect diferite obiecte, în mod repetat, să încheie și să descheie un nasture și să utilizeze furculița și cuțitul, să numere bani, să țină corect un toc sau o țigară etc. Toate aceste performanțe progresive necesită, însă, multă perseverență, un personal calificat și un grad suficient de colaborare din partea bolnavului, o atitudine activă, deoarece în mare măsură de aceasta depind rezultatele finale.

2. În reabilitarea psihoterapică, Voinescu arată că trebuie să se țină seama că există diferite tipuri de bolnavi, și că atitudinea față de unii trebuie să fie fermă, autoritară, iar pentru alții mai prietenoasă, apropiată, caldă, fără însă ca bolnavul să devină total dependent de recuperator. Dimpotrivă, trebuie să se realizeze o desprindere progresivă, ținînd seama de personalitatea bolnavului.

O atenție deosebită este necesară în privința interinfluențării bolnavilor cu gravitate diferită și cu reacții afective diferite.

La traumatizații cu implicații medico-legale, se va insista asupra combaterii tendinței de amplificare a tulburărilor subiective.

Recuperatorul trebuie să transmită bolnavului încrederea în mijloacele terapeutice utilizate. Pentru aceasta, însă, el trebuie să dea dovadă că știe să le administreze competent.

3. **Reabilitarea în afazia posttraumatică.** Afazia posttraumatică are un grad de recuperabilitate mult mai mare decît alte tipuri etiologice de afazie.

Voinescu a enunţat foarte judicios principiile generale:

— Afazicul adult nu trebuie tratat ca un copil preşcolar sau şcolar.

— În primele faze se vor utiliza, cu preponderenţă, elementele concrete.

— Se vor utiliza multiple canale de comunicare: văz, auz, pipăit.

— Respectarea unor etape gradate: iniţial, recuperarea se va face în laborator, cu recuperatorul, apoi în curtea spitalului, apoi în mediul social-familial astfel, încît bolnavul să fie cît mai puţin dependent de recuperator.

În *afazia expresivă*, se vor utiliza progresiv: metoda fonematică (articularea de foneme izolate, apoi silabe, apoi cuvinte); metoda cuvintelor care încep cu aceeaşi silabă; metoda globală (de la început cu cuvinte sau grupări de cuvinte); metoda dezvoltării automatismelor (numărare, versuri scurte etc.).

Bineînţeles că ponderea fiecăreia din aceste metode trebuie adaptată la caracteristicile bolnavului.

În *afazia receptivă* se utilizează unele din metodele pentru afazia expresivă, dar se va insista asupra repetării cuvintelor şi a frazelor, exersării labiolexiei.

Lexia necesită citirea pe litere a cuvintelor, apoi globală. Se va insista în special, pentru începutul cuvintelor, la care afazicul are, de regulă, ezitări, şi asupra sfîrşitului cuvîntului, la care există tendinţa de a nu îl mai citi, ci ghici.

Grafia începe prin acţiunea de copiere apoi, scrierea după memorie sau după dictare.

Tulburările mnezice sînt frecvent legate de afazie. De aceea, exersarea memoriei este indispensabilă şi ea se face fie pe sisteme neverbale (obiecte), fie pe sisteme verbale (redarea unor elemente discutate, dictate, redarea de amintiri, de elemente ale vieţii profesionale etc.).

REABILITAREA BOLNAVILOR NEUROLOGICI ŞI NEUROCHIRURGICALI ÎN COMĂ ŞI STĂRI VEGETATIVE PERSISTENTE

Reabilitarea bolnavilor în comă şi stări vegetative persistente prin boli acute grave ale sistemului nervos central supuşi terapiei intensive, reprezintă ansamblul de măsuri executate pentru a menţine şi readuce pacienţii într-o stare fizică satisfăcătoare, folosind diferite mijloace, ca: agenţi fizici, mecanici, hidroterapici.

Practica medicinii fizice şi a reabilitării în neuroreanimare creşte din ce în ce mai mult în importanţă din cauza modificării concepţiilor noastre asupra îngrijirii pacienţilor. Ştim azi că îngrijirea pacienţilor în comă, cu stări vegetative persistente sau alte deficite, sub terapie intensivă prelungită nu este limitată la stabilirea simplă a diagnosticului şi aplicarea unui simplu tratament medical sau chirurgical, medicul avînd responsabilitate asupra întregului proces patologic în tot cursul evoluţiei sale. Azi, medicul reanimator realizează o înţelegere dinamică a proceselor fiziopatologice, ceea ce modifică continuu concepţia noastră în primul rînd asupra disabilităţii fizice și metabolice a pacienților din neuroreanimare — impunînd ideea aplicării tuturor măsurilor pentru combaterea complicațiilor și a urmărilor stării care a necesitat terapia intensivă, în centrul cărora se situează măsurile de combatere a cașexiei de repaus, lezionale prin imposibilitatea unui aport adecvat și/sau septică.

În neuroreanimare, bolnavul fiind comatos, problemele de reabilitare psihologică a vorbirii, deficitelor neurologice, readaptarea profesională și socială reprezintă o etapă ulterioară.

Pe lîngă o îngrijire continuă prin tratarea specifică a bolii, medicul reanimator modern, care tratează intensiv boli acute grave ale sistemului nervos central, trebuie să aibă o înțelegere cuprinzătoare asupra dinamicii procesului patologic și a mecanismelor fiziopatologice care au dus la starea de comă, pentru a menține continuu pacientul în cea mai bună stare de sănătate fizică și biologică.

Concepțiile dinamice de reabilitare a bolnavilor în comă și cu stări vegetative persistente, aplicate în instituții moderne, arată că efortul multidisciplinar al echipei complexe de medici și cadre medii trebuie orientat în primul rînd, către o evaluare a stării pacientului. Stabilirea programului de reabilitare se face pe etape, în raport cu evoluția clinică și biologică a fiecărui caz, așa fel încît manevrele și tehnicile să ajute ameliorarea leziunii cerebrale și nu să o agraveze.

Terapia fizică nu poate fi aplicată cu bune rezultate în sistemul de organizare al spitalelor existente numai pentru îngrijirea bolnavilor acuți, ci necesită condiții speciale de organizare și dotare și o echipă complexă din care, obligatoriu, trebuie să facă parte medici, profesori și cadre medii de cultură fizică medicală, medici și cadre medii de fizioterapie pulmonară pe lîngă neurochirurgi, neuroreanimatori și medici de alte specialități. Spitalele de cronici existente nu sînt apte de a îngriji aceste cazuri în primele două faze.

Terapia fizică în come și stări vegetative prelungite se face totdeauna în raport cu evoluția : în primele 14—21 zile (faza I și a II-a, după Arseni și colab.) se va urmări numai prevenirea contracturii și anchilozelor articulare, prin schimbarea ritmică a posturilor și pozițiilor la interval de 2 ore ; membrele trebuie așezate în poziții cît mai fiziologice, se fac mișcări pasive, blînde, pentru menținerea mobilității în articulațiile mari și mici. Prin aceste manevre se evită și compresiunile maselor musculare, cu ischemie capilară, urmate de edem și tulburări trofice cu ulcere și necroze de decubit. Deși considerată arhaică, baia cu burete făcută la pat de către 2—3 persoane, o dată sau de 2 ori pe zi, este singura măsură hidroterapică permisă în această perioadă, cînd bolnavul este, practic, nedeplasabil. Aceste măsuri fac să diminueze sechelele, permit obținerea unor rezultate ulterioare mai bune la cazurile la care s-au aplicat precoce și apoi fără întrerupere aceste măsuri de terapie fizică.

În această primă etapă, kinetoterapia este redusă la manevrele mai sus citate ; dozarea amplitudinii și intensității mișcărilor pasive se face dozat, în raport cu starea pacientului. Condiția generală a medicinii fizice este să nu obosească pacientul ci să-l relaxeze, să nu agraveze starea de comă, în cazul nostru.

Se recomandă din ce în ce mai mult, în comele ușoare și în stările vegetative persistente, ca terapie muzica cu o intensitate mare (simfonică, folk, pop), care se va utiliza 2—4 ore dimineața, la fel după amiaza. Această muzică întreține un tonus ridicat accidentatului, stimulează simțurile, auzul fiind bine reprezentat în aceste cazuri.

În această etapă, un rol important pentru aplicarea măsurilor de terapie fizică îl reprezintă patul de terapie intensivă care trebuie să fie mobil, cu grătare laterale rabatabile ; în acest pat, dacă bolnavul nu este agitat (comatosul numai în stadiul I și II poate fi agitat, coma cu rigiditate prin decerebrare nu este însoțită de agitație) poate fi menținut fără a fi legat, evitînd, în acest fel, redorile articulare și apariția escarelor.

De o importanță deosebită, în primele 2 faze, este fizioterapia pulmonară organizată așa fel ca fiecare bolnav, la nevoie, să poată beneficia de cîteva ori pe zi de aceste măsuri executate de către persoane calificate numai pentru aceasta. Ele constau în : manevre de tapotaj blînd pe torace, provocarea tusei, aerosoli cu particule mari sau mici cu diferite soluții fluidificante ale secreției traheobronșice, tensioactive, la care se pot adăuga antibiotice, în funcție de antibiogramă, bronholitice sau alte droguri (alevaire, bisolvon, mucosolvin), sau chiar simpla soluție fiziologică. Calea aeriană poate fi folosită și pentru hidratarea pacientului, în special la sugari (Norlander, 1965).

În cadrul fizioterapiei pulmonare, o importanță deosebită, cu atît mai mare la bolnavul inconștient, o are menținerea continuă a unei toalete perfecte și umectări permanente a căilor aeriene superioare. Pentru aceasta, folosim soluția : bicarbonat de sodiu 20 g, clorură de sodiu 9 g, glicerină 50 g, romazulan 5 ml, apă 100 g. Soluția are efect emolient, antimicotic și deodorant.

Practica sistemică, organizată, a acestor măsuri de fizioterapie pulmonară la bolnavul inconștient, ne-a făcut să putem observa scăderea semnificativă a frecvenței imaginilor de stază vasculară pe radiografiile toracice ale pacienților din neuroreanimare, semn radiologic premergător bronhopneumoniei, atît de grave la bolavul inconștient.

Un alt obiectiv principal al terapiei fizice esre reantrenarea deglutiției și a masticației. În primele două etape ale comelor folosim testarea deglutiției cu cei 3 timpi ca semn neurologic, simptom important pentru aprecierea gradului de profunzime al comei (Arseni). În ultimele 2 faze ale comei, în majoritatea cazurilor este prezent numai tipul II de deglutiție cu întîrziere, existînd pericolul refluării conținutului gastric în căile aeriene, cu apariția sindromului Mendelsohn — de o gravitate deosebită.

O altă măsură de terapie pulmonară este drenajul postural al secrețiilor din căile aeriene, care se face prin schimbarea ritmică la interval de 2 ore a poziției pacientului, fără a fi necesare de cele mai multe ori, alte manevre.

În această primă etapă folosim și recomandăm hrănirea totală parenterală prin cateter introdus în vena jugulară internă sau în vena subclavie montat după tehnica Seldinger—Yoffa, modificată de noi. Căutăm să menținem un aport proteic și o rație calorică cît mai ridicată pentru a preveni, și pe această cale, cașexia.

După trecerea primelor 10—12 zile intensificăm ritmul de reantrenare a deglutiției și masticației mărind cantitatea de lichide, semi-solide și solide. În unele cazuri există mișcări automate continue sau discontinue de mascație, mișcări de tip parkinsonian, asociate sau nu cu automatisme ale membrelor, determinate de leziunile din trunchiul cerebral și nucleii bazali.

Completăm aportul hidric și nutritiv după primele 10—12 zile de hrănire totală parenterală, cînd am suprimat calea intravenoasă cu administrarea pe sonda nasogastrică și pe gastrotomie. Administrarea digestivă trebuie făcută totdeauna numai în prînzuri, niciodată continuu.

Un alt obiectiv al terapiei fizice este menținerea unei temperaturi a bolnavului sub 35—36°C rectal; frisonul și hipertermia cresc consumul metabolic și accetuează cașexia.

Toate aceste măsuri de terapie fizică (kinetoterapie, hidroterapie, fizioterapie pulmonară, reantrenarea deglutiției, menținerea unei temperaturi care să nu depășească 35—36°C) încearcă și restabilirea contactului psihic cu bolnavul, lucru care, de obicei, se întîmplă după 2—3 săptămîni, odată cu intrarea în etapa a III-a.

Tot în etapa a III-a, kinetoterapia și hidroterapia trec la mobilizarea bolnavului — măsuri mai energice, care previn și combat cașexia de repaus, și care ușurează recuperarea psihică a pacientului. Hidroterapia, kinetoterapia și masajul sub apă necesită instalații speciale, obligatoriu și anume: bazine de diferite mărimi și forme (în treflă, de exemplu), macarale-troleu, care permit manipularea pacientului de către o singură persoană, fără efort. Temperatura apei în bazin trebuie să fie de 37°C. În această etapă este permisă începerea mesajului decontracturant, foarte blînd sub apă, alături de creșterea în amplitudine și intensitate a kinetoterapiei.

Reantrenarea deglutiției permite hrănirea din ce în ce mai abudent, ajungînd la suprimarea completă a sondei digestive.

O grijă deosebită trebuie avută la hipotensiunea produsă prin manevrele de ridicare în pozițiile semișezîndă, șezîndă și în ortostatism. Manevra se face numai sub controlul tensiunii arteriale, durata ortostațiunii crescînd progresiv, în funcție de toleranța individuală. Aplicînd principiile de mai sus pe un număr de 49 cazuri am obținut recuperări cu sau fără sechele neuropsihice în 38,9% din cazuri (Arseni și colab., 1972). B. Jennett consideră recuperabili numai acei pacienți cu fenomene de rigiditate prin decerebrare și hipertensiune intracraniană, la care terapia hipertensiunii intracraniene face să dispară fenomenele de rigiditate prin decerebrare. Cazurile de comă cu fenomene de rigiditate timp mai de multe ore, care nu au arătat prezența hipertensiunii intracraniene, sînt considerate de B. Jennett ca irecuperabile și acest autor propune întreruperea terapeuticii intensive după 14 ore de la accident. Din experiența noastră, credem că nu este bine să ne asociem acestui punct de vedere, și propunem ca acești bolnavi, cînd nu mai necesită îngrijiri intensive, să fie trecuți într-o secție aparte, special amenajată pentru aceste cazuri. Considerăm că nu trebuie așteptată revenirea psihică pentru a face terapie fizică, ci trebuie menținut pacientul într-o stare fizică cît mai bună, pentru a putea spera la o revenire psihică totală sau parțială. Insistăm asupra faptului că o parte din aceste cazuri, în special cele de origine traumatică, 2/3 din cazuistica de neuroreanimare, își pot reveni.

Un asemenea sistem de terapie fizică la bolnavii în comă și cu stări vegetative persistente impune un anume regim organizatoric și eforturi economice și administrative deosebite.

Terapia fizică a bolnavilor în comă și cu stări vegetative persistente ridică importante probleme de pregătire și instruire continuă a personalului din diferite specialități, calificat pentru a acorda asistență acestor cazuri. Această activitate ridică, la echipa de medici și cadre medii, importante probleme psihologice, alături de cele organizatorice și administrative. Procentul de succes și recuperarea unor cazuri considerate altădată irecuperabile ne îndreptățesc să credem că orice efort și investigație sînt pe deplin justificate.

PRINCIPIILE DE REEDUCARE A PARAPLEGICILOR

C. ARSENI, G. PANOZA ȘI I. TUDOR

Reeducarea funcțională și reintegrarea socială reprezintă, în zilele noastre, scopul suprem către care tinde complexitatea îngrijirilor medicale, recuperatoare, psihologice și sociale, utilizate în tratamentul corect al paraplegicilor.

Pe drept cuvînt, se poate spune că îngrijirile, ce se acordă astăzi acestor mari handicapați, reprezintă cu totul altceva decît o simplă amînare a unui deces în marasm și deznădejde, așa cum se petreceau lucrurile cu 30 de ani în urmă.

Pentru bolnavii internați de la început într-un centru specializat, reeducarea va începe din primele momente. În cazul bolnavilor care au avut o evoluție nedorită, escare, infecții urinare, retracții tendinoligamentare, osteoame paraarticulare, redori și anchiloze în poziții vicioase, va trebui mai întîi să se înlăture toate aceste piedici și, apoi sau concomitent, să se instituie un tratament recuperator.

În fond, recuperarea, reeducarea funcțională sau termenul „*rehabilitation*" al anglo-saxonilor reprezintă aceeași sferă de preocupări largi, complexe și susținute în scopul de a reda paraplegicilor posibilitatea de a se autoservi, de a se deplasa, de a se încadra cu tot deficitul lor invalidant în societatea de care nu trebuie izolați și mai ales, să-și poată cîștiga singuri existența muncind. Desigur, aceasta impune angrenarea unui număr mare de specialiști cu diverse profiluri, de la psihologul care trebuie să testeze posibilitatea intelectuală și volițională a bolnavului pînă la chirurgul ortoped sau plastician, chemat să suprime pozițiile vicioase ale membrelor sau să înlăture o escară care nu se vindecă sau împiedică tratamentul. Între aceștia, se interpune o gamă întreagă de oameni cu pregătire specială (surori, fizioterapeuți, profesori de gimnastică, monitori de kinetoterapie) și care urmăresc îndeaproape activitatea și evoluția bolnavului. Reiese clar că recuperarea paraplegicilor nu poate fi concepută în afara unor instituții de profil, a centrelor de recuperare funcțională.

După cîteva decenii de existență s-a dovedit că unitățile acestea cer, pentru o cît mai bună eficiență, posibilitatea să poată adăposti 80—120 de paturi.

Ele trebuie să fie plasate în afara centrelor aglomerate, pe cît posibil în mijlocul unor parcuri naturale, întinse, care solicită amenajări speciale, atît în ceea ce privește clădirea în interior, cît și instalațiile exterioare. Clădirea trebuie să ofere, în partea de spitalizare, posibilitatea de a servi fiecare pat din toate părțile — deci spațiu larg — să fie bine luminate natural, ușile să se deschidă cu ușurință în ambele sensuri, să aibă coridoare largi, fără praguri și scări, ci doar cu planuri înclinate în pantă lină și bare de-a lungul pereților la circa 90 cm de sol. Toate acestea în vederea posibilității deplasării bolnavului în cărucioare sau de-a lungul pereților, cu sprijin parțial de bară.

Instalațiile sanitare sînt special amenajate, băile și closetele vor fi prevăzute cu bare de sprijin și de agățare, iar chiuvetele de la spălătorie amplasate în așa fel încît bolnavii care circulă în cărucioare să se poată apropia șezînd.

Partea medicală va avea posibilitatea de investigații, diagnostic și tratament medico-chirurgical pentru neurochirurgie, ortopedie, urologie, chirurgie plastică. Partea recuperatorie va fi dotată cu săli de gimnastică, ateliere de protezare, ateliere-școală pentru cei ce se recalifică. Dotarea sălilor de gimnastică cu aparatura pentru învățarea mersului (bare paralele, oglinzi de control — cîrje trepied, cărucior țarc etc.) și cu dispozitive pentru întărirea musculaturii brațelor și a trunchiului. Ea va fi completată și cu posibilitatea de a permite organizarea unor jocuri sportive (volei, baschet, tenis de masă etc.).

Exteriorul trebuie amenajat cu piste pentru exersarea mersului (drepte, curbe, accidentate), bazine de înot acoperite sau descoperite, terenuri de sport. Poate că la prima vedere aceste amenajări par mult exagerate, dar ele sînt realmente necesare pentru că paraplegicii ajung nu numai să practice un anumit sport, cum ar fi, de exemplu, tirul cu arcul, extrem de folositor pentru musculatura brațelor și a spatelui, și să beneficieze de efortul stimulativ al unor meciuri organizate între ei, dar chiar să participe la concursuri internaționale, la olimpiade care se organizează pe plan mondial și în care se culeg rezultate de performanță.

Timpul de spitalizare în aceste centre reprezintă o medie între 6 luni și 2 ani, în raport cu nivelul și tipul leziunii neurologice, vîrsta și posibilitățile intelectuale și volitive ale bolnavului, pregătirea profesională anterioară a acestuia.

Schematic metodologia utilizată în recuperare se grupează în 3 categorii distincte după cum vizează:

1. Evaluarea cantitativă a deficiențelor existente în scopul aprecierii exacte a posibilităților fizice și psihice restante, a evoluției spontane sau postterapeutice a acestora, a aprecierii capacității de muncă și a posibilităților de calificare sau de recalificare profesională și de inserție socială.
2. Antrenarea și compensarea funcțiilor deficitare atît prin mijloacele medicinii fizice cît și pe calea activității complexe de protezare.
3. Facilitarea prin măsuri multiple educaționale, sociale, profesionale etc., cu dublă polarizare către bolnav și către societate, a reinserției familiale, profesionale și sociale a bolnavului.

Dacă acestea sînt principiile general valabile, recuperarea bolnavilor cu traumatisme vertebro-medulare are o serie de particularități distincte. Ingrijirea acestor bolnavi înseamnă nu numai tratarea corectă în faza acută, cît mai ales recuperarea, educarea și reorientarea în profesiunile adecvate capacităților funcționale reziduale. Nu poate fi îndeajuns subliniată necesitatea aplicării cît mai precoce a programului de recuperare funcțională la acești bolnavi.

RECUPERAREA TETRA- SAU PARAPLEGICULUI (PARETICULUI)

Toți pacienții vertebro-medulari vor fi văzuți de neurochirurg, neuro-ortoped, ortoped, în eventualitatea unei intervenții.

Recuperarea începe imediat. În recuperare avem în vedere stadiul în care se află accidentatul: faza de șoc (o săptămînă aproximativ); faza de imobilizare la pat (2 — 5 săptămîni), faza de reeducare funcțională, sau faza de mobilizare progresivă a bolnavului, sau faza de kinetoterapie; faza ocupațională.

În tot cursul evoluției, respectiv al recuperării bolnavilor tetra- respectiv paraparetici (plegici), indiferent de stadiul în care se află accidentatul, avem de supravegheat trei mari probleme:

- tulburările sfincteriene;
- tulburările trofice;
- tulburările motorii.

TULBURĂRILE SFINCTERIENE

Tulburările urinare. În mod normal, vezica deține o funcție de umplere, o funcție de continență și una de evacuare. Umplerea și continența sînt intricate prin interdependența fiziologică a detrusorului și sfincterului.

Vezica, prin caracterul peretelui său tonic și elastic, se adaptează la solicitări fiziologice diferite, permițînd adunarea și păstrarea unei cantități sporite de urină, fără ca presiunea intravezicală să crească într-un grad important.

Astfel, aproape în permanență, cît timp vezica cumulează, presiunea intravezicală rămîne la valoarea a 5 — 7 cm de apă.

În același timp, pompele ureterale injectează urina la o presiune de 15 — 20 cm apă, ceea ce explică creșterea volumului atîta timp cît peretele vezical se destinde tonigen și cît timp presiunea intravezicală rămîne inferioară celei ureterale.

La o cantitate de urină în jurul cifrei de 350 ml, presiunea intervezicală ajunge la 10 — 12 cm apă și, în acest moment, această presiune trezește senzația nevoii de micțiune. Dacă dintr-un motiv, acest act nu poate fi declanșat, sfincterul neted răspunde în mod reflex printr-o contracție ce împiedică evacuarea și, în felul acesta, vezica continuă să cumuleze în continuare pînă la limita elasticității peretelui.

În cazul traumatismelor vertebro-medulare generatoare de tetra- sau paraplegii, se instalează o vezică paralizată în care jocul reflex dintre detrusor și sfincter este profund afectat și în care apar o serie de consecințe fiziopatologice grave.

Dacă leziunea interesează măduva sacrată sau rădăcinile cozii de cal, vezica se găsește complet izolată, nefiind sub controlul centrilor spinali. În cazul acesta, ea rămîne sub stricta dependență a ganglionilor intramurali și va purta numele de vezică autonomă (adevărata incontinență).

Acestea sînt cazurile cele mai grave, întrucît nu putem spera într-o recuperare prin reeducare a activităților specifice acestui organ.

Dacă leziunea medulară separă centrii sacrați de restul măduvei, vezica se găsește legată de centrii săi din măduvă și va deveni o vezică automată, asemănătoare cu vezica unui copil mic. În aceste cazuri, vezica poate fi reeducată, bolnavul putînd, sub o supraveghere strict personală, să-și impună un anumit control asupra declanșării micțiunii.

Dacă leziunile musculare sînt incomplete, parțiale, vezica poate lua diferite aspecte funcționale de tip hiper- sau hiporeflectivitate, vezică reflexă neinhibată sau chiar normoreflexă.

Ca și aspectul neurologic al fazelor paraplegiei, vezica paralizată se va manifesta diferit în aceste faze.

În faza de șoc medular se instalează retenția de urină, ca urmare a paraliziei vezicale. Mecanismul prin care se instalează retenția ține de faptul că, pentru a ajunge într-o vezică paralizată presiunea de 10 — 12 cm apă, care știm că declanșează reflex nevoia de a urina, sînt necesari 700 — 800 ml urină în loc de 350 ml dintr-o vezică normală.

Paralizia detrusorului duce la o distensiune mai ușoară, iar denervarea la dispariția senzației de a urina și la înlocuirea acesteia cu o senzație de plenitudine, neliniște sau la apariția unei simptomatologii vegetative de care vom vorbi ulterior.

Sfincterul neted poate scăpa însă de paralizie dacă leziunea medulară nu interceptează arcul reflex simpatic al cărui centru este situat în măduva toracală inferioară și lombară superioară și ale cărei căi senzitive motorii împrumută un drum extramedular. Ca urmare, el poate rămîne în continuare tonic și să ducă la retenție. Mai mult chiar, dacă sfincterul neted este denervat, tonicitatea sa specifică continuă să ducă la retenție. Din această cauză apare globul vezical și regurgitarea prin prea plin se instalează în momentul în care elasticitatea peretelui vezical ajunge la limită.

În faza de paraplegie reziduală, în raport cu sediul leziunii, cu calitatea peretelui vezical și cu îngrijirile care au fost acordate de la început, se poate instala una din multiplele varietăți de vezică neurogenă amintite mai sus.

În faza de șoc medular, umplerea exagerată a vezicii duce la distensiunea exagerată a peretelui vezical și, ca urmare, la slăbirea acesteia — ceea ce îngreunează recuperarea, mărește reziduul — mediu de cultură excelent pentru germenii endo- sau exogeni.

Supradistensia duce la reflexe supraadăugate de natură simpatică, mai ales în leziunile medulare cervicale. Acestea se caracterizează prin hipertensiune arterială în paroxisme, dată de spasmul arteriolelor prin iritație simpatică, bradicardie secundară excitației sinusului carotidic și a aortei, hiperemia feței, a gîtului, cefalee, transpirații.

Creșterea presiunii vezicale duce la distensiunea orificiilor ureterale (care într-o vezică normală se ocluzează și nu permit reflexul) și mai tîrziu la instalarea refluxului vezico-ureteral, cu toate consecințele lui nefaste asupra aparatului urinar superior.

Distensia excesivă care slăbește peretele, lezînd fibra denervată, infecția care modifică țesutul conjunctiv, sclerozîndu-l, compromit elasticitatea, ca și trabeculizarea sau hipertrofia musculoasei peretelui vezical și concură, astfel, la deficitul vezicii neurogene. Aceste fapte trebuie prevenite din primul moment, prin instituirea unui drenaj vezical imediat, în condițiile celei mai perfecte asepsii. De aceea, pe drept cuvînt spune Guttmann: „Cateterizarea vezicii este treabă de medic, nu de soră“.

Deși Watson Jones (1956) este de părere că vezica nu trebuie atinsă în primele 24 — 48 de ore, ci lăsată să regurgiteze prin prea plin, iar, la nevoie, o singură puncție suprapubiană s-o degajeze, el susține aceasta pentru a evidenția seriozitatea condițiilor în care trebuie cateterizată vezica. Toaleta locală riguroasă, izolarea cu cîmpuri sterile a regiunii, utilizarea mănușilor și chiar a halatelor sterile nu este o exagerare. Este suficient o singură manevră dubioasă de asepsie și de sterilizare, pentru ca vezica să se infecteze. Este ușor de închipuit că repetarea acestui gest aduce de fiecare dată potențialitatea unei noi infecții. Cea mai bună sondă s-a dovedit a fi sonda French-Foley nr. 16 — 18 cu balonaș de 5 ml. O sondă mai groasă închide uretra bulbară, împiedică eliminarea secrețiilor prostatice, ocluzionează canalele ejaculatoare și produce edemațierea lor și chiar epidimite.

Pentru a preveni necrozarea uretrei în regiunea penoscrotală, penisul va fi fixat cu o bandă adezivă de abdomen. Se poate preveni astfel instalarea fistulelor uretrale și a flegmoanelor urinoase.

Sonda va fi schimbată în primele săptămîni de două ori pe săptămînă, în condiții de perfectă asepsie, iar mai tîrziu se va schimba o dată la 7 zile.

Se va căuta să se asigure un drenaj al urinii. Aceasta trebuie să efectueze o bună eliminare, dar și o gimnastică a peretelui vezical prin destinderi periodice la capacități fiziologice, altminteri vezica devine mică, hipertonă, fără capacitate și scleroasă, mai ales dacă se supraadaugă infecția. În acest scop, s-a produs și utilizarea mai multor procedee.

Pînă nu de mult, se impusese drenajul în flux și reflux sau „*Tidal drainage*'', un sistem de umplere și evacuare a vezicii în mod ritmat, bazat pe principiul sifonajului. Sistemul a fost introdus în clinică de către Munro, în 1935, deși a fost propus încă din 1917, de Laver. Aparatul se compune din următoarele elemente : un recipient ce conține soluția cu care irigăm vezica, de obicei soluție slabă de hipermanganat de potasiu, soluție de acid boric, rivanol 1/5000 sau apă sterilă acidulată cu acid acetic. De la acest recipient pleacă un racord, pe traiectul căruia se află un picurător. Printr-o piesă de sticlă în Y sînt conectate racordul de la piesa vezicală și un prelungitor care merge într-un vas colector la piciorul patului. Prelungitorul formează o buclă conectată la un manometru cu mercur.

Este evident (fig. 126) că umplerea vezicii se face progresiv și la presiunea pe care o vom dori. Odată întrecută capacitatea pe care am impus-o se declanșează sifonajul în sens invers, vezica fiind drenată în vasul colector. După golirea vezicii, umplerea acesteia, picătură cu picătură, reîncepe. Ritmul de umplere este de 100 — 200 de picături pe minut, ceea ce atinge volumul de 350 ml în aproximativ 4 ore.

Drenajul intermitent este foarte asemănător cu cel descris anterior, cu diferența că solicită manevrarea unor cleme ce pensează mai întîi racordul spre colector pînă cînd se umple vezica, apoi se ridică această clemă și se pensează racordul dintre recipientul cu soluție și vezică, timp în care vezica se golește.

Aceste sisteme au marele avantaj că sînt închise, efectuează gimnastică periodică a vezicii și prezervă infecția urinară.

Totuși, practica a arătat că aceste sisteme solicită o supraveghere atentă, întrucît apar distensiuni vezicale nedorite și chiar infecții într-un procentaj direct proporțional cu durata utilizării. De aceea, aceste metode cedează locul metodei mult mai simple a *drenajului permanent deschis*. Pentru aceasta, sonda uretrală se racordează la un tub care se introduce într-un colector cu o soluție antiseptică fixat pe piciorul patului. Urina drenează în permanență. O dată pe zi vezica este spălată cu 500 ml ser fiziologic, apoi se instilează 0,5 g streptomicină și se clampează racordul timp de cîteva ore. În acest timp, cantitatea de urină adunată execută distensia vezicii pînă la tensiuni fiziologice, asigurînd deci gimnastica peretelui, după care se lasă drenajul în continuare pentru restul zilei.

Lupta contra infecției vezicale rămîne în permanență actuală, chiar în condițiile unei îngrijiri ireproșabile. Trebuie reținut că cei mai mulți paraplegici mor în urma complicațiilor date de infecția urinară, care reprezintă aproape 80% dintre cauzele de deces. În ultima vreme, această cifră a diminuat foarte mult, totuși ea rămîne prima cauză de deces în rîndurile paraplegicilor.

Pentru a ameliora acest procentaj, în afară de sondajul steril, spălarea periodică pentru îndepărtarea reziduului, instilarea de antibiotice, se recomandă controlul periodic al sterilității urinelor și în cazul apariției specifice. Urocultura și antibiograma ne vor indica antibioticul sau sulfamida necesară (Neoxazol, Gantrisina sau Furadantina, Bayrena pot fi de folos în dozele cunoscute).

În același timp se va urmări o balanță lichidiană corectă, în care excreția să fie de cel puțin 2000 ml, iar ingestia să întreacă 4000 ml. Dacă bolnavul nu poate ingera cantitatea respectivă, se vor institui perfuzii cu soluție glucoză 5 — 10%, în cantitate de 1000 — 2000 ml/24 de ore, soluție salină fiziologică 1000 ml etc.

Cunoscut fiind faptul că urinele septice devin alcaline și, ca urmare favorizează depunerea sărurilor și formarea de calculi vezicali sau depozite pe pereții sondei, se recomandă acidifierea urinelor prin administrarea unui regim adecvat, administrarea de clorură de amoniu (Diurocard), spălarea vezicii cu soluții ușor acide sau instilarea soluțiilor propuse de Souby și Albright și denumite ,,M'' și ,,G'', după compoziție, Soluția ,,G'' conține : acid citric 32,25 g, oxid de magneziu 2,92 g, bicarbonat de sodiu anhidru 3,84 g, apă distilată pînă la 1000 ml. Deși această soluție ar fi mai activă, ea poate produce inflamații. Soluția ,,M'' are următoarea compoziție : acid citric 32,25 g, oxid de magneziu 2,92 g, bicarbonat de natriu 8,84 g, apă distilată pînă la 1 000 ml. pH-ul acestei soluții este în jurul cifrei 5 — 5,5 un pH optim pentru scopul propus.

Dat fiind că în paraplegii există o calcemie crescută, secundară atît imobilității bolnavului, a dispariției în bună parte din economia organismului a simbiozei funcționale și umorale os-mușchi și a osteoporozei dată de gravele perturbări neurovegetative și endocrine, unii specialiști includ în cadrul măsurilor de profilaxie a litiazei urinare, mobilizarea precoce a bolnavului.

Desigur că acest lucru este și scopul suprem în tratamentul bolnavului, dar de multe ori leziunile grave pe care le prezintă nu permit mobilizarea decît tardiv. S-au propus de asemenea instilarea vezicală cu soluții de tripsină sau papaverină precum și administrarea îndelungată a 2 — 3 g/zi de acid acetilsalicic, scontîndu-se o eliminare mai mare de glucoronide, solvenți ai sărurilor fosfatice. În această privință, părerile sînt însă împărțite.

Cistostomia. În cazuri extreme, cistostomia se mai utilizează și astăzi. Ea poate fi utilă în condiții în care vezica nu poate fi cateterizată, pe cale uretrală, în cazul unor infecții urinare grave, în condiții particulare care exclud o supraveghere îndeaproape a căilor urinare sau la nevoia de a înlătura calculi vezicali voluminoși.

În cazul executării cistostomiei trebuie supravegheate cel puțin două reguli : 1) plasarea orificiului cît mai spre fundul vezicii pentru a drena cît mai bine și a feri trigonul de edem ; 2) orificiul cistostomiei trebuie să fie cît mai etanș.

În orice caz, instituirea unei cistostomii reprezintă un accident în calea evoluției unei tetra- sau paraplegii : ea sclerozează vezica, îi micșorează capacitatea și în general întîrzie reeducarea.

Stimularea medicamentoasă. Parasimpaticomimeticele pot fi utile în stimularea vezicii paralizate : Prostigmina 0,5 mg de 2 — 3 ori/zi ; Pilocarpina, 10 mg/zi ; Derylul, 0,0005 g de 3 ori/zi ; Miostinul, 2 — 3 fiole sau tablete facilitează uneori drenajul, acționînd asupra detrusorului. Cum aceste droguri acționează în general asupra musculaturii netede inervată de parasimpatic, utilizarea lor se poate răsfrînge și asupra atoniei sau parezei intestinale, nelipsită în unele sindroame neurologice posttraumatice.

Stimularea electrică prin inducția electromagnetică. Procedeu foarte actual, pare să dea o soluție ideală de stimulare a vezicii, evitînd sondajul uretral cu tot cortegiul de neplăceri și complicații pe care le incumbă.

În esență, este vorba de stimularea electrică a nervilor erectori prin conectarea acestora cu electrozii unui receptor de impulsuri electromagnetice tranzistorizat, inclavat în abdomen. Receptorul este bombardat cu impulsuri electrice rectangulare de 5 — 10 mA, o frecvență de 15 impulsuri/sec. și o durată de 7 m/sec., emise de un generator extern. Acești stimuli sînt optimi pentru nervii erectori. Undele electromagnetice care nu au nici un efect asupra țesuturilor pătrund pînă la 10 cm profunzime și influențează receptorul. Pentru a evacua o vezică conținînd un volum de urină superior celui normal sînt necesare 2 — 3 stimulări succesive. Plină de promisiune, această metodă nu poate fi utilizată pe o vezică automată, datorită degenerării nervilor erectori.

În scopul precizării tipului de vezică neurogenă, la bolnavii cu tulburări urinare după leziuni medulare, se practică atît la prima examinare după internare, cît și periodic, după aceea, cîteva teste neurologice simple care oferă date prețioase pentru diagnostic. Astfel, integritatea actului reflex alcătuit din nervul rușinos, segmentele medulare S_2 — S_4 și efectorul periferic reprezentat de detrusorul vezical se apreciază pe baza datelor obținute la testarea reflexului bulbo-cavernos, a reflexului anal superficial și a testului la apă rece (ultimul efectuat după tehnica propusă de Borș, 1957). Primele 2 teste se efectuează cu bolnavul în decubit lateral stîng. Examinatorul introduce în rect un deget înmănușat lubrefiat și cu cealaltă mînă decalotează penisul sau clitorisul la intervale de cel puțin 5 sec. Dacă sfincterul anal extern se contractă rapid, testul este pozitiv. La femei, reflexul anal superficial este preferabil celui bulbo-cavernos. Acesta se caută prin înțeparea ușoară a joncțiunii cutaneo-mucoase a anusului cu un ac, ceea ce antrenează, în caz reflex pozitiv, o contracție vizibilă a sfincterului anal extern. Testul de apă rece (Borș, 1957) se practică prin injectarea în vezică a 60 ml sol. apoasă refrigerată, sterilă, de kanamicină, urmată de clamparea și scoaterea imediată a cateterului. Dacă soluția rece este evacuată în decurs de 1 minut, testul este pozitiv. Demn de menționat este faptul că testul devine negativ dacă mușchiul neted și țesutul nervos al peretelui vezical au fost lezate prin supradistensie și infecție cronică, chiar în condițiile integrității segmentelor sacrate și ale nervilor splanhnici. În funcție de rezultatele la aceste teste se poate categorisi tipul de vezică produsă de leziunea medulară. Vezica neurogenă prin leziune de neuron motor central se caracterizează prin pozitivitatea reflexului bulbo-cavernos și la apă rece și prin posibilitatea inițierii actului micțiunii prin lovire în regiunea suprapubiană. Vezica neurogenă prin leziune de neuron motor periferic are ambele teste negative și golirea se poate efectua numai prin creșterea presiunii intraabdominale prin presiune manuală suprapubiană sau efortul de defecație. Există și un așa numit tip mixt de vezică neurogenă, diferențiat la rîndul său în 2 categorii : categoria în care reflexul bulbo-cavernos este pozitiv și testul la apă rece negativ denotă o vezică dificil de golit, detrusorul contractîndu-se slab, cu rezistență mare la eliminarea urinei prin spasm al sfincterului uretral extern ; cealaltă categorie prezintă reflexul bulbo-cavernos abolit și testul la apă rece pozitiv și este mult mai greu de golit. Deși aceste teste au mare valoare, adeseori poate fi nevoie să se apeleze și la alte explorări urologice mai dificile.

FAZA DE RECUPERARE

În general, la 2 — 6 săptămîni după traumatismul vertebro-medular, apar semne care denotă momentul începerii perioadei de *training vezical*. Aceste evenimente sînt, pentru vezica neurogenă centrală, golirea spontană a vezicii și pozitivarea reflexului la apă rece (în condițiile existenței reflexului bulbo-cavernos). Pentru vezica neurogenă periferică apare posibilitatea eliminării urinei prin compresia manuală. În această fază, o corectă evaluare a bolnavului, cu ajutorul unor examene de laborator, poate fi necesară.

Training vezical. 1. **Trainingul vezicii neurogene centrale**

În faza de revenire este esențială stabilirea unui program de golire regulată a vezicii urinare la interval de 2 ore în timpul zilei. În timpul nopții la fiecare întoarcere a bolnavului, se va declanșa și reflexul de micțiune. Pe măsură ce acest reflex devine mai eficient, intervalul dintre cateterizări este progresiv crescut la 8, 12, 24 ore, apoi la 2 zile și la o săptămînă. Cateterizarea intermitentă este întreruptă cînd volumul rezidual este mai mic de 80 ml.

În acest fel, prin spațierea progresivă a cateterizării vezicale, se favorizează reluarea eliminării spontane a urinei, se verifică permanent valoarea urinei reziduale, evitîndu-se posibila supradistensie a vezicii.

Medicamente utile în faza de revenire a vezicii neurogene centrale.

În caz de detrusor hipoactiv, se pot administra droguri colinergice. Pe măsură ce reflexul de micțiune devine mai eficient, se reduce frecvența administrărilor acestor droguri, mergînd pînă la întreruperea lor.

În caz de incontinență vezicală, prin vezică hiperactivă se vor administra droguri anticolinergice.

Activitatea spastică a sfincterului uretral striat extern poate fi redusă de diazepam, în doze relativ mari însă (10 — 20 mg de 4 ori pe zi, pe cale orală).

2. **Trainingul vezicii neurogene periferice.** În faza inițială de cateterizare la fiecare 2 ore se vor restrînge lichidele la 125 mg la fiecare 2 ore, adică un aport zilnic de 1500 ml. După un interval de circa 2 săptămîni se va încerca golirea vezicii prin compresie suprapubiană de 2 ori pe săptămînă. În general se obține golirea vezicii prin această manevră practicată la 2 — 6

săptămîni. Efortul de screamăt, realizat de bolnav cu ajutorul mușchilor abdominali neparalizați și al diafragmului asociat, eventual, cu apăsarea suprapubiană permite golirea la fiecare 2 ore. Evident, odată cu realizarea golirii vezicii prin aceste manevre, se spațiază cateterizările și apoi se întrerup. După aceasta, se poate crește aportul de lichid de la 2500 ml pe zi. Este important de subliniat necesitatea ca bolnavul să inițieze manevrele de golire înainte ca vezica să se contracte reflex (în leziunile de neuron motor central) sau înainte de punctul de apariție a incontinenței (în vezica periferică).

Tulburările intestinale și anorectale. Tulburările din cadrul tractului digestiv sînt dominate de fenomenele de ordin paretic atît ale intestinului subțire, cît și ale colonului. Inhibiția din cadrul șocului spinal acționează brutal, siderînd peristaltismul, producînd tulburări de ordin secretor cu stază, fermentație, balonare, constipație, cu toate că sfincterul anal este paralizat.

Distensiunea abdominală rezultată exercită presiune asupra peretelui paralizat și asupra diafragmului care în cadrul afectării măduvei cervicale și toracale superioare rămîne singurul mușchi respirator și îi limitează excursiile. Distensia acută abdominală, ca și distensia vezicală, produce fenomene secundare vegetative.

Combaterea fenomenelor intestinale se efectuează, în primul rînd, prin excluderea alimentelor care produc fermentație.

La nevoie, se poate instala un drenaj aspirativ gastroduodeno-jejunal de tip Wangensteen, care degajează etajul superior al tractului, înlătură staza și fenomenele secundare acute.

Se vor administra, pentru combaterea parezei, prostigmină, neostigmină metilsulfat soluție 1/4000 cîte 1 ml, la fiecare 2 ore, în total 3 — 6 doze zilnice.

În același scop, se va administra soluție clorurată hipertonică 20%, intravenos, 20 — 40 ml, 1 — 2 ori/zi. Pentru început se vor evita purgativele, dar se va urmări degajarea colonului, care de multe ori este plin de materii întărite (fecaloame). Pentru aceasta, inițial, cea mai bună metodă este evacuarea digitală. Manevra se efectuează îmbrăcînd o mănușă de cauciuc, procedînd blînd pînă golim ampula burată. La nevoie, bolnavul va fi clismat. Unii recomandă clismele zilnice, în scopul înmuierii materiilor, pe care însă nu le găsim recomandabile. Bolnavul nu poate controla evacuarea, iar lipsa sensibilității nu-l alarmează, astfel încît, în cazul unei supravegheri mai puțin vigilente, acesta poate zăcea în apa evacuată cu materii, iar tegumentele se pot macera, escarele neîntîrziind să apară. Este bine să se urmărească, de la început, o ritmicitate de evacuare, antamînd, astfel, de foarte devreme elaborarea unui reflex sau a unui obicei ritmat de ceas ca și pentru funcția vezicii neurogene. Evacuarea digitală, alimentația cu ingrediente, care pot stimula peristaltismul, uneori laxativele ușoare, alteori simple supozitoare cu glicerină, sînt de mare folos.

Staza intestinală și constipația înseamnă resorbție, stercoremie, intoxicație, pătrunderea în organism a germenilor și, mai ales, exacerbarea ciclului enterorenal, cu posibilități de însămînțare a tractului urinar, dar mai ales a vezicii neurogene.

Trebuie însă avut în vedere totdeauna reactivitatea particulară a tetra- și paraplegicilor în cazul leziunilor organelor cavitare abdominale — la unele afecțiuni inflamatoare acute care pot cere intervenții urgente — precum și litiaza renală.

Paraplegicul nu mai are senzația de colică, apărarea abdominală lipsește, iar tulburările clinice care apar pot fi atribuite însăși paraplegiei. Cele două funcții ale simpaticului, sensibilitatea organelor și controlul sfincterian sînt grav perturbate. Tulburarea controlului sfincterian nu are efecte particulare, ci, din contra, un paraplegic laparotomizat evoluează mai bine postoperator. În schimb, pierderea sensibilității poate avea consecințe nedorite.

COMBATEREA TULBURĂRILOR TROFICE

În trecut nu se putea concepe noțiunea de paraplegie fără ca în conținutul acesteia să apară escarele.

Actualmente, escara a devenit rară, ea reprezintă, în multe cazuri, pecetea unei proaste îngrijiri a bolnavilor. Escarele sînt constituite din mortificări ale țesuturilor moi, de obicei din dreptul zonelor de sprijin sau al zonelor slab protejate. Ele au predilecție pentru călcîie, maleole, sacru, regiunea ischiofesieră, regiunea trohanteriană. Apariția lor este foarte precoce, la început sub forma unui placard hiperemic, mai tîrziu printr-o zonă tegumentară necrozată, sub care se poate descoperi, uneori pe întinderi și profunzimi foarte mari, țesuturi totalmente compromise, sfacelate sau adevărate pungi pline de puroi.

Apariția escarelor complică foarte mult evoluția ulterioară a bolnavului pentru următoarele motive:

— reprezintă porți deschise pentru infecții;
— sînt zone de deperdiție proteică;
— sînt spine iritative permanente, chiar în absența totală a sensibilității, ducînd la creșterea tulburărilor vezicale, la spasticitate și retracții vicioase secundare;
— influențează negativ psihicul bolnavului;
— complică mult îngrijirea acestuia.

Prevenirea escarelor implică excluderea, pe rînd, a factorilor care le generează (mecanic, vascular, chimic, fiziologic etc.).

Cea mai simplă metodă de prevenire a escarelor este metoda degajării zonelor cu tropism deosebit (sacru, călcîie, genunchi, creste iliace, trohantere), prin interpunerea pe perne și suluri de cauciuc poros sau din materiale moi pe sub șale, sub coapse și gambe. Pentru a degaja regiunea trohanteriană, genunchii și maleolele, între membrele inferioare se interpun pernițe. Periodic, aceste zone sînt degajate, sprijinul fiind mutat în altă parte.

O altă metodă de prevenire a escarelor este răsucirea pe fiecare parte a bolnavului din 2 în 2 ore, iar mai tîrziu din 3 în 3 ore. În felul acesta, din decubit dorsal se trece în decubit lateral drept, apoi lateral stîng și apoi în decubit ventral, pentru a relua ciclul în aceeași ordine.

Aceste manevre de răsucire se efectuează de 3 — 4 persoane, mai ales dacă este vorba de leziuni, în care trebuie să asigurăm focarului o oarecare imobilitate.

În centrele specializate, echipe speciale de infirmieri schimbă la ore fixe toți bolnavii paraplegici pe una din părți, repetînd manevra la intervale regulate și, în felul acesta, se asigură o strictă și permanentă supraveghere, iar așezarea corectă a bolnavului se face de oameni familiarizați cu această îndatorire.

Pentru a asigura, totuși, focarului o imobilizare mai sigură, în special în cazul celor cu leziuni cervicale, există și se utilizează diverse paturi rotative sau basculante al căror principiu constă din răsucirea bolnavului chiar cu extensia scheletică aplicată pe calota craniană. Cel mai cunoscut este patul Stryker, compus dintr-un cadru și două rame brancard, special amenajate, una pentru a primi bolnavul în decubit, alta pentru a-i asigura șederea în procubit (fig. 127). Principiul de funcționare este de a face bolnavul sandwich între cele două rame, după care, o mișcare de răsucire în jurul unui ax orizontal pe 180°, îl situează în poziția dorită. Rama care ajunge deasupra se înlătură pînă la o nouă răsucire, cînd se aplică din nou și devine susținătoare după manevră. De o factură mai recentă este patul circular Stryker, animat cu un motor electric.

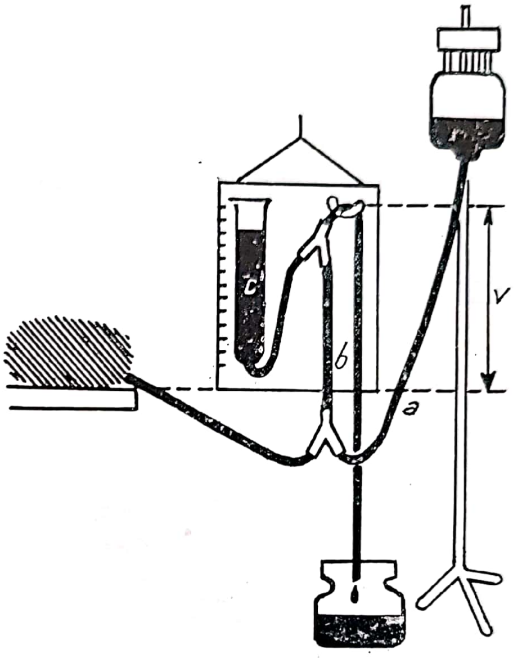


Fig. 126 — Tidal drenaj. Înălțimea buclei V modifică presiunea sub care se umple vezica. Manometrul C măsoară presiunea.

Deși interesante și promițătoare, la prima vedere, aceste paturi se dovedesc în practică puțin folositoare din următoarele motive :

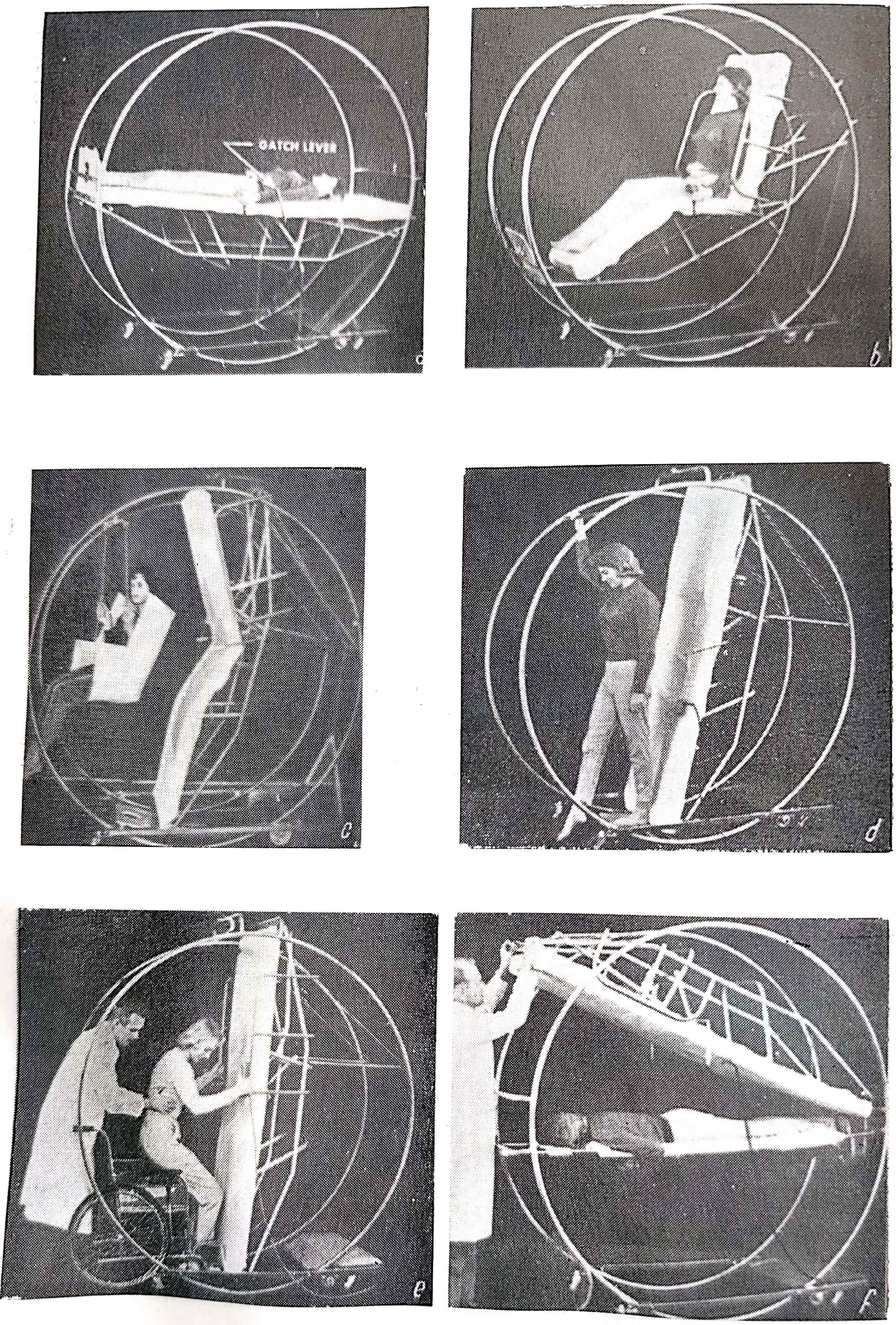
— nu asigură decît două poziții : decubit și procubit, în timp ce răsucirea într-un pat obișnuit cu degajarea zonelor expuse oferă patru poziții, ceea ce contează foarte mult ;

— bolnavii se împacă totuși foarte greu în procubit și la foarte scurt interval ei solicită întoarcerea pe spate ;

— patul Stryker simplu este foarte îngust și nu permite utilizarea de perne și suluri de degajare, membrele superioare, în special la tetraplegici trebuie susținute de suporturi speciale care încep să-l complice ;

— în cazul patului circular, răsucirea se face în jurul unui ax transvers, încît bolnavul, în acest timp, trece prin zenit, ceea ce duce la prăbușiri grave tensionale la bolnavi cu un sistem homeostatic tensiovascular foarte labil.

Din această cauză, este de preferat un pat obișnuit, cu dispozitive simple de interpoziție și degajare.


CATCH LEVER
a
b
c
d
e
f

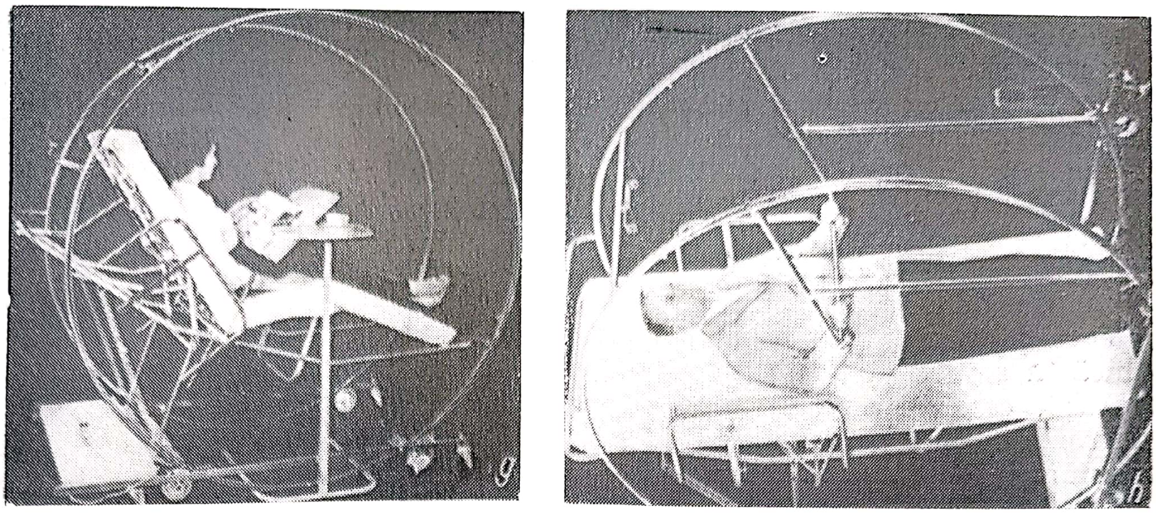


Fig. 127 a, b, c, d, e, f, g, h — Patul Stryker în diferite poziții.

Un pat mai corespunzător este cel de tip Guttmann. Acesta este un pat diedru, care poate fi basculat dreapta-stînga, permițînd, cu manevre minime și fără a mobiliza bolnavul, schimbarea acestuia în poziția dorită. În orice caz, pozițiile pe spate, flanc drept sau flanc stîng sînt foarte simplu realizate.

Saltelele antidecubit au constituit o preocupare în ultimii ani. S-au utilizat saltele pneumatice, hidraulice, cu presiune constantă sau variabilă, autogonflabile după greutatea și conformația individului, etc. În cele din urmă, un oarecare renume au saltelele pneumatice cu presiune alternă. Acestea constau dintr-un sac de cauciuc subțire, dar rezistent, compartimentat în sens transversal în mai multe compartimente care se umflau și se dezumflau altern în raport de paritate și imparitate, datorită unui generator propriu. Principalul neajuns constă din incomoditatea și, mai ales, din ineficiența lor, pentru că nu salteaua sau patul pe care este așezat bolnavul prezervă escarele, ci în primul rînd sora sau personalul care îngrijește bolnavul. Promisiunile pe care le așteaptă bolnavul, dar mai ales personalul îngrijitor, de la acest arsenal de inventar sînt demobilizatoare și descurajante.

De aceea, cea mai bună prevenție constă din următoarele măsuri scrupulos urmărite :

— asigurarea unui așternut foarte curat, moale, cu cearceaful foarte bine întins, fără cute, tivuri sau petice. Acestea devin foarte nocive pentru troficitatea precară a bolnavului. Cearceafurile trebuie schimbate zilnic, spălate bine și sterilizate. Alezele care se murdăresc foarte repede vor fi schimbate ori de cîte ori este nevoie ;

— asigurarea unei degajări eficiente a zonelor expuse de obicei (sacru, ischioane, genunchi, trohantere, maleole, călcîie, creste iliace) prin interpoziția de perne-suluri, pernițe, săculețe de vată etc. și schimbarea periodică a poziției bolnavului ;

— întreținerea în perfectă stare de curățenie a tegumentelor și stimularea circulației și troficității în zonele expuse prin spălare zilnică cu apă și săpun, tamponare blîndă cu prosoape moi, curate, masare ușoară local cu alcool, pudrare abundentă cu pudră de talc. O atenție deosebită cer tegumentele regiunii perineale și sacrate știut fiind că incontinența și insensibilitatea pot lăsa bolnavul nesupravegheat într-o baie locală de dejecțiuni în care tegumentele se macerează cu ușurință;

— prevenirea hipoproteinemiei (una dn cauzele cele mai de seamă în instalarea escarelor) se efectuează prin alimentație cu valoare calorică mare, bogată în proteine și vitamine iar la nevoie perfuzii de sînge;

— menținerea unei hemograme cît mai aproape de valoarea ei normală, prin administrarea unei alimentații adecvate, a preparatelor de fier, perfuzii de masă eritrocitară, vitamine din grupul B, în special B_{12}.

Dacă escarele s-au instalat, nu se va renunța nici o clipă la tratamentul preventiv. În plus, se va urmări cu strictețe evoluția lor. O întindere mică în suprafață poate masca o escară foarte întinsă în profunzime. În special, escarele trohanteriene și fesiere sau ischiatice devin adevărate higrome ulcerate și denudează cîteodată osul pe care-l necrozează. Uneori asistăm la deschiderea unor articulații mari, ca cea a șoldului, cu artrită secundară. Este lesne de înțeles ce complicații survin în astfel de situații. Alteori sînt distruse tendoanele ahiliene, iar articulațiile tibio-astragaliene și subastragaliene sînt deschise. Complicația locală este cea mai de temut și, dealtfel, de neînlăturat este infecția. Orice ascensiune termică neexplicabilă obligă la o inspecție mai atentă a tegumentelor sub care se pot ascunde escare adînci în țesutul grăsos. Dacă găsim o zonă necrotică o vom decupa pentru că dedesubt este posibil să găsim un reces plin cu puroi.

Însămînțarea imediată și apoi periodică cu urmărirea antibiogramei va permite alegerea topicelor locale cu care să îngrijim escara. Escarele adînci trebuie debridate și meșate pentru a le pune *á plat*. Este suficientă înlăturarea infecției locale pentru ca escara să granuleze rapid, dacă starea generală a bolnavului este bună. Uneori, granularea este spectaculară, dar epitelizarea înaintează mai încet. În orice caz, marea majoritate a escarelor bine îngrijite, pansate corect și degajate de presiune, se vindecă fără ajutorul unor intervenții plastice.

Este bine ca urmărirea cicatrizării escarelor să se facă grafic, prin desenarea periodică concentrată a contururilor pe hîrtie de calc, cu însemnarea în dreptul fiecărui contur a datei respective. Pansamentele escarelor trebuie făcute strict aseptic, îmbrăcînd de fiecare dată o pereche de mănuși de cauciuc sterile și aplicîndu-se masca. Orice germen străin adus în plagă complică evoluția. Expunerea periodică a escarelor la raze ultraviolete are un efect dezinfectant și, în timp, stimulator dar sînt necesare precauții pentru a se evita apariția de arsuri.

Este bine ca topicele locale să varieze zilnic și să se utilizeze cît mai multe. Pentru început, cînd plaga este anfractuoasă, puroiul fetid și anaerobii se fac simțiți, se recomandă meșarea în prima zi cu meșe muiate în apă oxigenată. Dacă aspectul este foarte urît, se poate utiliza chiar serul antigangrenos în infiltrații în jurul escarei sau aplicîndu-l local. În zilele următoare se poate utiliza pulbere de streptomicină sau alt antibiotic, apoi ser hipertonic în aplicații locale care deshidratează și înlătură sfacelele. În continuare, se poate întrebuința, alternativ, amoniul cuaternar pentru modificarea pH-ului, pulbere de Saprosan sau alți derivați ai oxichinoleinei împotriva micozelor și levurilor, vitamine de origine vegetală, rivanol în soluție 1/1000, extracte embrionare liofilizate.

În orice caz, pomezile sub orice formă nu trebuie utilizate decît poate în faza de epitelizare. Vom reține, însă, că, de obicei, flora dominantă își are originea din tractul digestiv al bolnavului (coli, enterococ, proteus etc.). Topicele sau pulberile de antibiotic utilizate vor fi de preferință cele specifice pentru astfel de germeni.

În cazurile de escare întinse, care cer timp îndelungat pentru cicatrizare, se va interveni chirurgical prin excizii, suturi, plastii cu grefe egumentare sau utilizînd procedee de alunecare atît de comune în chirurgia plastică și reparatoare. Bineînțeles, aceste intervenții nu se vor efectua în faza de șoc spinal sau în faza în care primează soluționarea leziunilor vertebromedulare, ci în faza reziduală, în vederea prevenirii sau înlăturării complicațiilor care pot apărea.

Din cadrul tulburărilor trofice fac parte și edemele paraplegicilor, care, uneori, devin elefantiazice. Cauzele sînt multiple, dar există frecvent edeme de origine trombotică, care cunosc drept cauză escarele, perfuziile intravenoase, intervențiile chirurgicale precoce sau tardive. La toate acestea se adaugă imobilitatea ca un factor comun. Riscul emboliilor în astfel de cazuri nu este neglijat.

Tratamentul specific este reprezentat în primul rînd, de anticoagulante, dar va trebui să ținem seamă de riscurile hemoragiilor din escare. Ca atare, va fi nevoie de măsuri de prevenire, cum ar fi ridicarea membrelor deasupra nivelului corpului, mobilizarea pasivă a articulațiilor, schimbarea poziției bolnavului etc., într-un cuvînt reeducarea precoce.

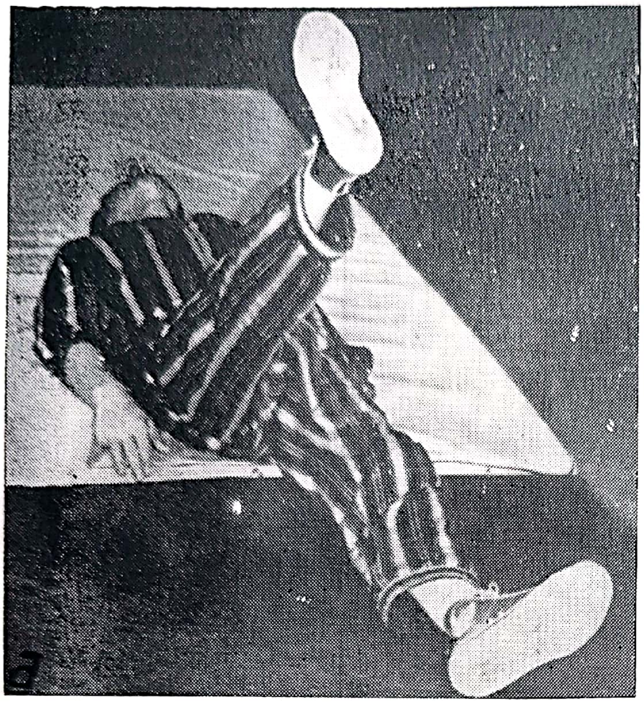
Reeducarea motorie. Nivelul și mai ales severitatea leziunilor neurologice lasă o amprentă asupra prognosticului funcțional al bolnavului.

După risipirea fenomenelor de șoc spinal, un sindrom neurologic parțial are un prognostic mai blînd decît un sindrom neurologic de întrerupere medulară totală. Totuși, sînt cazuri în care evoluția ulterioară pe o perioadă care poate acoperi primii 2 ani de la accident să permită bolnavului utilizarea parțială sau integrală a unor grupe de mușchi care fac compatibilă autoservirea și deplasarea. În aceste cazuri vindecate „cu defect", sarcina reeducării motorii este mult mai ușoară. Dezvoltarea compensatoare a unei grupe de mușchi în scopul înlocuirii funcției pierdute prin paralizia altor mușchi, protezarea ortopedică, intervențiile plastice cu transplantări tendinomusculare sau operațiile ortopedice de fixare sau axarea unor articulații dau în mîna medicilor posibilități mari în lupta cu infirmitățile parțiale.

Încă din faza deficitului motor total, mobilizarea pasivă a membrelor, mai ales a celor inferioare, va fi sistematic efectuată, efectele favorabile ale acestei activități fiind multiple. Pe de o parte, în acest fel se previn complicațiile tromboembolice, frecvente la acești bolnavi, și pe de altă parte se menține astfel mobilitatea articulară, esențială pentru continuarea, la un nivel superior a programului ulterior de recuperare. Se practică apoi antrenamentul susținut al mușchilor parțial denervați, ceea ce permite o mărire a randamentului lor funcțional și chiar o hipertrofiere anatomică (fig. 128).

Obținerea unei funcționalități a mîinilor, chiar și incompletă reduce semnificativ handicapul și favorizează reinserția bolnavilor în mediul familial și social.

Paraplegicii prin transsecțiune medulară au cu totul alte posibilități, întrucît aceștia sînt nevoiți să învețe să se deplaseze pe membre pasive, aidoma unor catalige, au o rezervă motorie mult diminuată, în sarcina membrelor superioare căzînd și funcția de propulsie și de sprijin parțial. Oricum ar sta lucrurile, reeducarea motorie trebuie să înceapă precoce, chiar în faza de șoc spinal, prin mișcări pasive repetate ale articulațiilor din zona paraliziei, pentru evitarea redorilor, îmbunătățirea troficității epifizelor articulare, evitarea osificărilor heterotopice, neurogene, înlăturarea pozițiilor vicioase care, prin permanentizare duc la retracții.



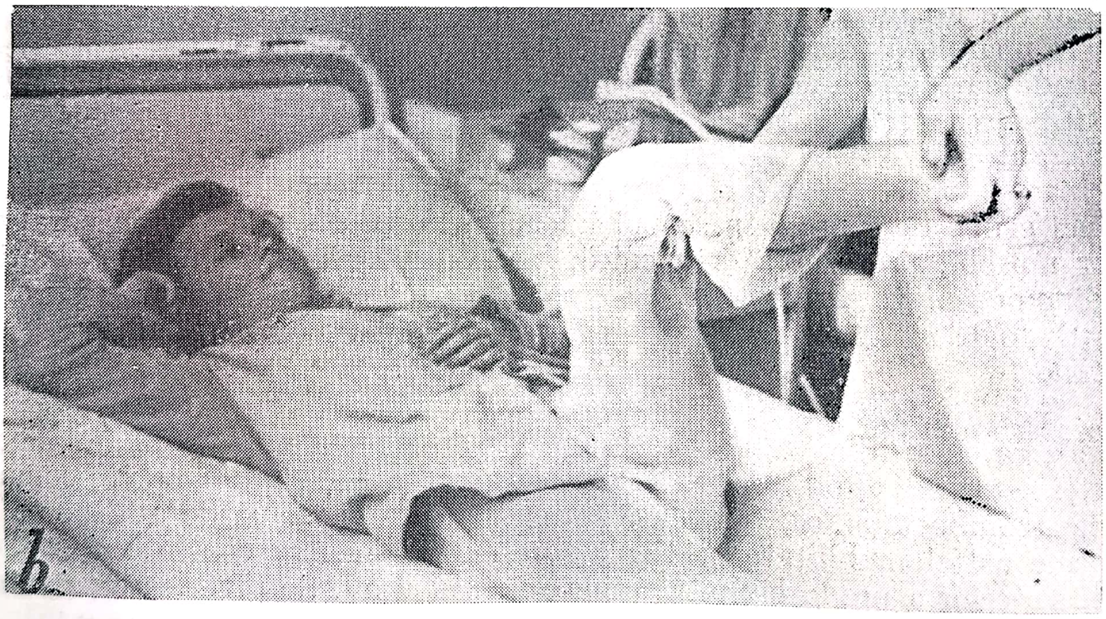


Fig. 128 a, b — *a* Exerciții de gimnastică activă efectuate de un bolnav cu parapareză forte după un traumatism vertebromedular lombar. *b.* Exercițiile active contrarezistență (în cazul de față la o bolnavă cu leziune medulară joasă prin traumatism vertebromedular lombar), efectuate încă în faza imobilizării la pat, tonifică musculatura deficitară, pregătind și favorizînd reluarea ulterioară a mersului între paralele și cu sprijin.

Paraplegicii prezintă cîteva particularități fiziopatologice de care trebuie să se țină seama. Spre exemplu, tulburările sensibilității musculare modifică tonusul postural, ceea ce împiedică corecția automată sau instinctivă a diformității și creează unele fenomene kinetice paradoxale. Tulburările de sensibilitate profundă asociate cu paraplegia motorie lipsesc paraplegicul de posibilitatea de a percepe sprijinul și de a stăpîni echilibrul. În vederea acestui fapt, el trebuie să recurgă la alte simțuri, ca vederea, cu ajutorul căreia apreciază și corectează oscilațiile. Elaborarea acestei obișnuințe este de foarte mare importanță, ea se face în fața unei oglinzi cu bolnavul șezînd. Periodic, bolnavul închide ochii și caută să-și mențină poziția fără sprijinul vederii.

O altă tulburare fiziopatologică majoră e dominată de modificarea controlului vasomotor somatosplanhnic. Aceasta cere mai întîi obișnuirea treptată a bolnavului cu poziția înclinată pînă la verticalizarea acesteia. Progresiv, organismul reușește să stăpînească bruștele căderi tensionale și bolnavul poate ajunge în poziție verticală obligatorie pentru învățarea mersului.

Dată fiind prezența frecventă a tulburărilor respiratorii, se va acorda o atenție susținută gimnasticii respiratorii, ceea ce previne complicațiile respiratorii, mai ales infecțioase, și contribuie semnificativ la creșterea capacității de efort a acestor bolnavi.

Prin urmare, în primul rînd bolnavul va fi obișnuit cu verticalizarea treptată, apoi se va elabora modalitatea să stea sprijinit în șezut în pat și să ajungă în această poziție fără ajutorul nimănui. În această perioadă se acordă o mare atenție pregătirii musculaturii centurii scapulare, a mușchilor spatelui în special a marelui dorsal (fig. 129). Exercițiile cu greutăți și cu corzi elastice sînt foarte utile (fig. 130 și 131). În același timp mișcările de elasticitate nu vor fi neglijate, bolnavul va trebui să-și ajungă gleznele cu vîrful mîinilor, în scopul asigurării autoaplicărilor eventualelor aparate ortopedice, a încălțării ghetelor etc.

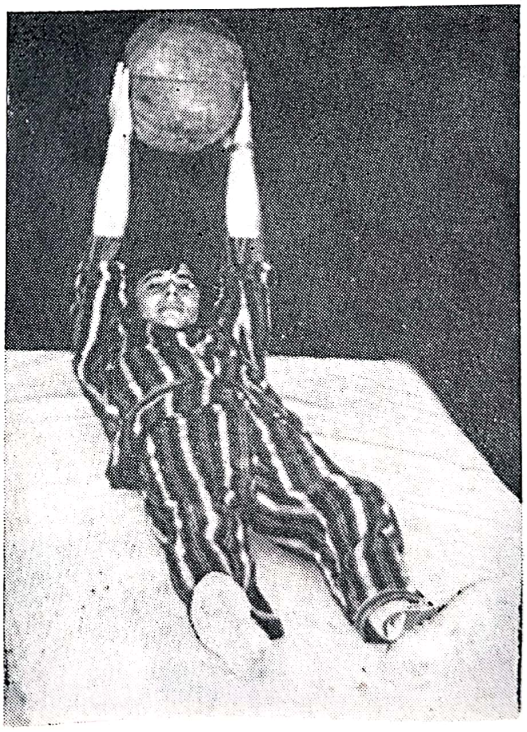


Fig. 129 — Utilizarea mingii în cadrul exercițiilor de fortificare a centurii scapulare la această categorie de bolnavi.

Mobilizarea fără ajutor a bolnavilor cu deficite motorii brahiale importante (pacientul nu se poate sprijini în mîini) este mult ușurată prin utilizarea unei planșe de alunecare care ușurează mult efortul de transfer al

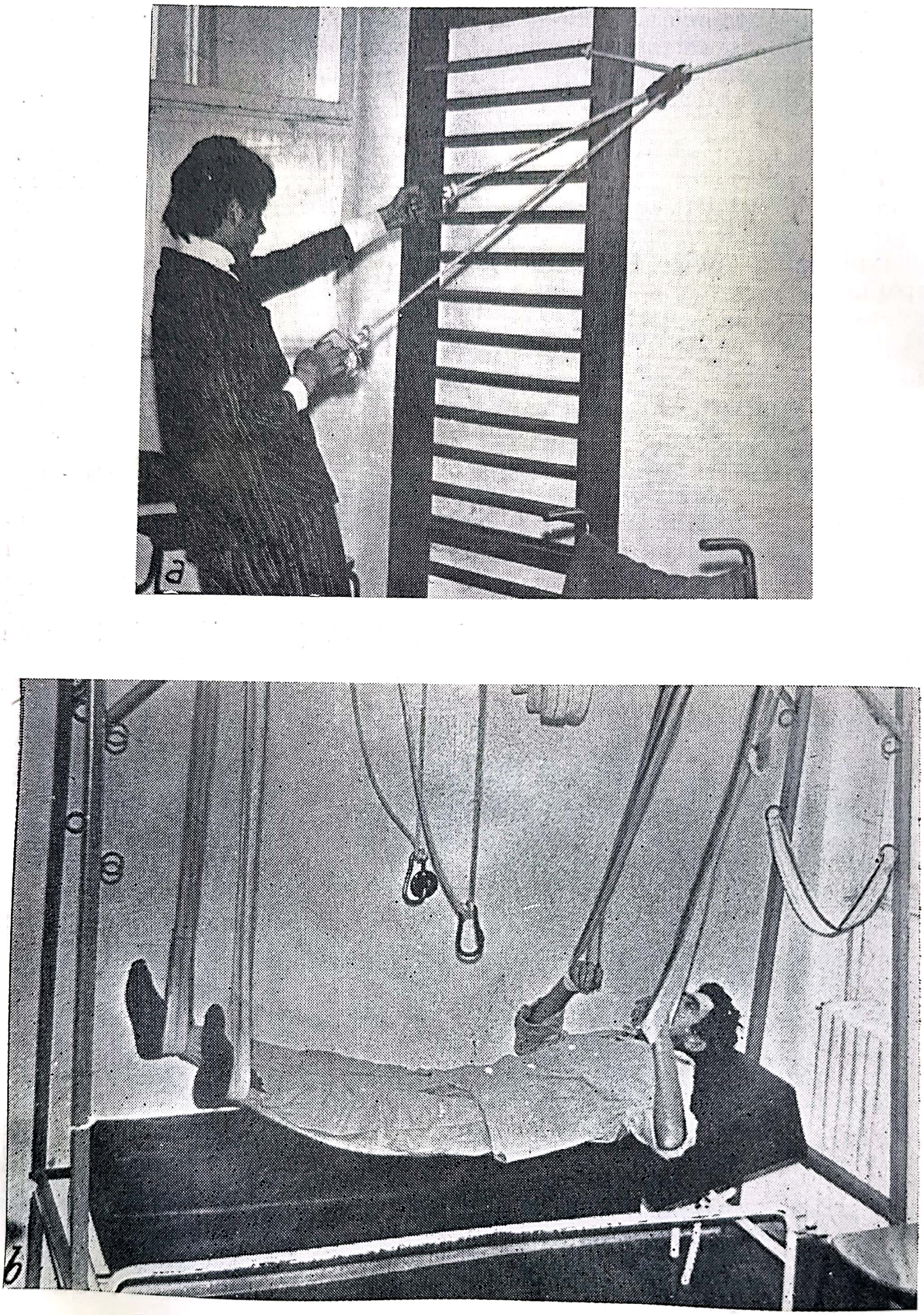


Fig. 130 a, b — *a*. Exerciții de mobilizare activă și pasivă a membrului bolnav prin utilizarea scripetelui simplu. *b*. Suspendarea în diferite poziții a membrelor permite, prin reducerea efectelor gravitației, efectuarea de exerciții active și de către bolnavii cu deficite motorii importante.

corpului mai ales pentru persoanele hiperponderate, cît și prin aplicarea la capetele paturilor a unei corzi sau a unei scări de frînghie. În cazurile în care bolnavul nu se poate ridica și sprijini singur în mîini în poziție șezîndă se vor folosi exerciții de antrenament cu ajutorul unor blocuri de lemn (fig. 132) sau a unor cărți groase. Manevrarea bolnavilor poate fi mult ușurată prin folosirea unor elevatoare hidraulice (fig. 133).

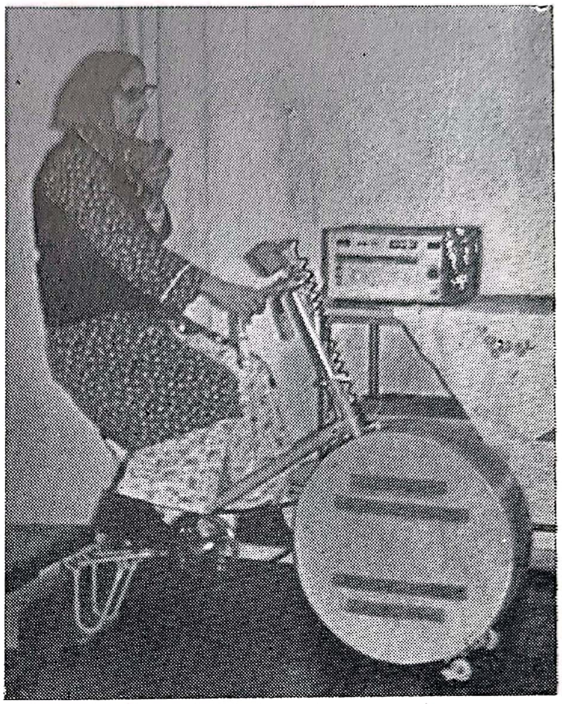


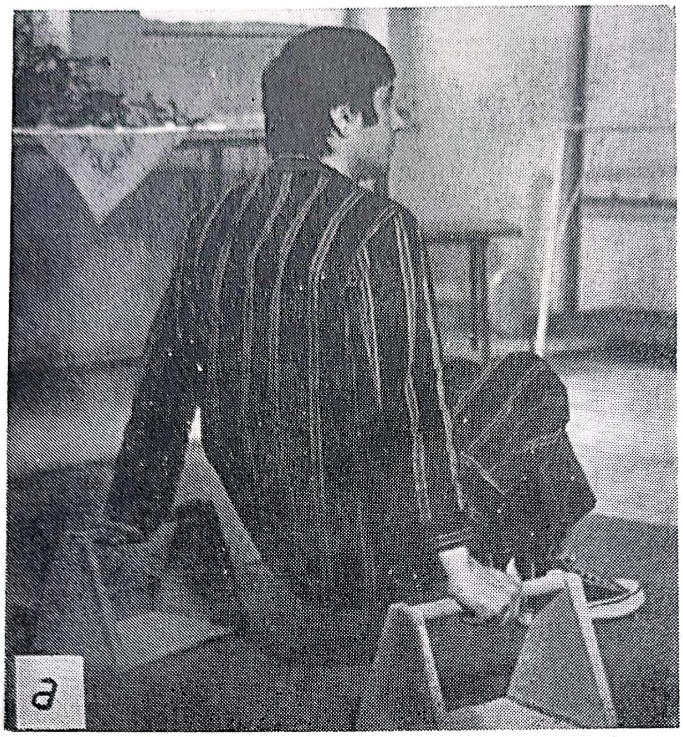
Fig. 131 — Activitate dozată la bicicleta ergometrică.

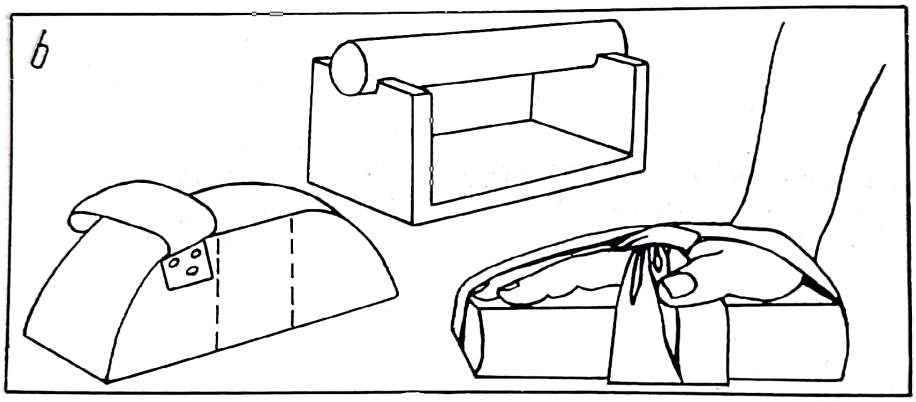
Obișnuirea în poziție șezîndă, inițial cu corectarea poziției în fața oglinzii, apoi, în mod treptat, cu diminuarea sprijinului posterior și eliminarea controlului vizual constituie un moment de cotitură în recuperarea bolnavului cu leziuni vertebro-medulare cervicale, marcînd etapa trecerii la fotoliul rulant.

Pentru asigurarea echilibrului, bolnavul trebuie să-și asigure reacția de opoziție la șocuri și acest fapt se elaborează prin azvîrlirea unor mingi înainte și prinderea mingii aruncate de către monitor. În cele din urmă, testarea capacității de echilibru va trebui să asigure posibilitatea ca bolnavul să păstreze poziția șezînd cu ochii închiși și brațele întinse. Aceasta reprezintă așa-zisul criteriu Guttman (1973), care atestă capacitatea de a începe învățarea mersului.

Faza următoare este obișnuirea bolnavului să treacă din pat în fotoliu rulant și invers (fig. 134). Aceasta reprezintă un imens pas înainte, lărgind mult raza de acțiune și de autosatisfacere a anumitor nevoi personale.

Cu ajutorul fotoliului rulant, pe care trebuie să învețe să-l mînuiască, paraplegicul se poate deplasa în sala de gimnastică, pe terenurile de sport, prin parc etc. Adaptarea la fotoliul rulant poate fi dificilă, din cauza dificultății menținerii poziției sau din cauza deficitului motor accentuat al membrelor superioare. Scaunul rulant reprezintă pentru paraplegic mijlocul indispensabil al vieții, care îi permite utilizarea deplină a capacităților reziduale.





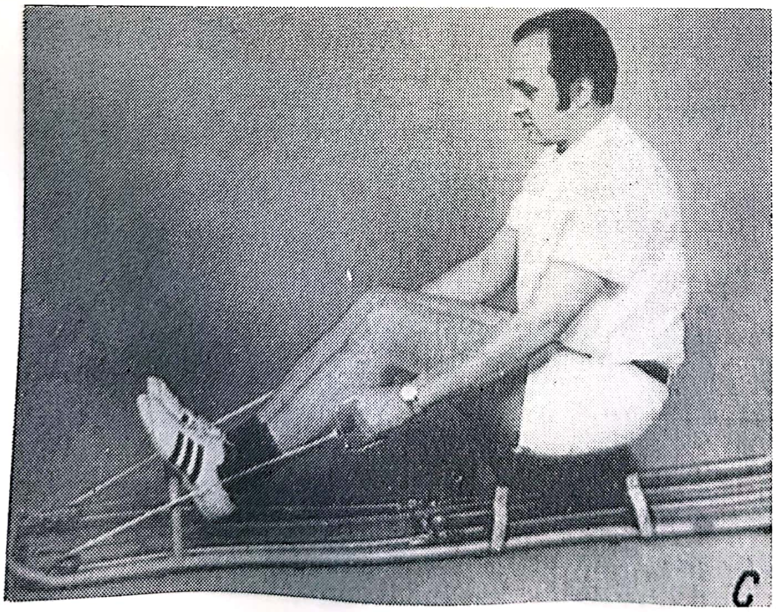


Fig. 132 a, b, c — a. Ridicarea în mîini, în vederea transferului (din pat în fotoliul rulant și invers, de pe fotoliul rulant la W.C. etc.) este ușurată de utilizarea unor blocuri de lemn sau a altor metode de înălțare a suprafeței de sprijin. *b.* Schema blocurilor de lemn. *c.* Exerciții active la scaunul mobil de canotaj, cu solicitare multiplă și intensă.

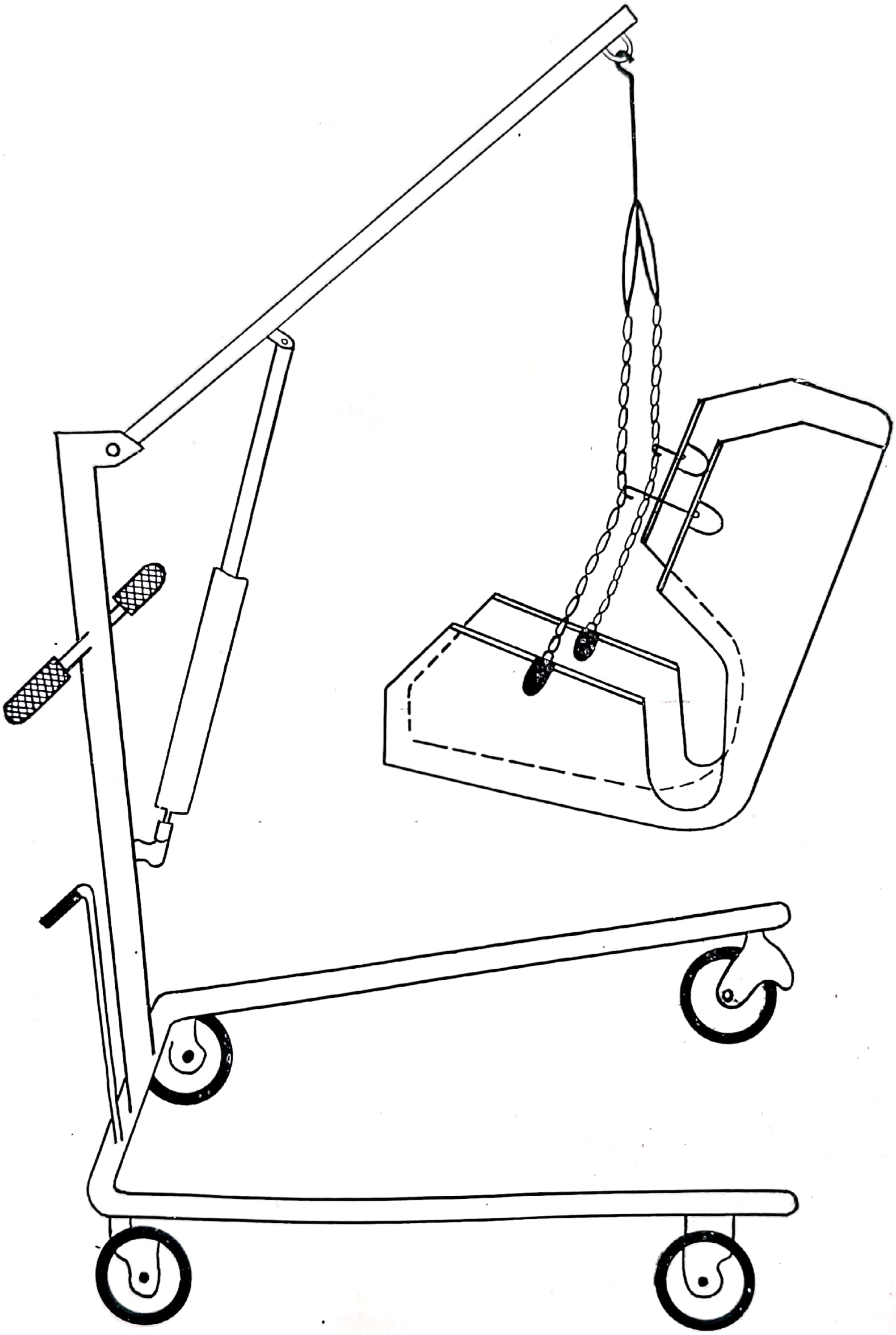


Fig. 133 — Folosirea unor sisteme de înălțare mecanică, mai ales de tipul elevatoarelor hidraulice, ușurează imens efortul fizic de ridicare a bolnavilor cu deficite motorii, severe (tetraplegii și paraplegii, hiperponderali cu hemiplegie etc.).

Inițial, ideea vieții în fotoliul rulant este greu acceptată de bolnav, dar echipa de recuperare trebuie să știe să intervină cu tact și blîndețe pentru a ajuta bolnavul să descopere treptat valoarea acestui mijloc de locomoție. Există o mare diversitate de fotolii rulante. Exersarea cu multă atenție și perseverență a utilizării fotoliului rulant în cele mai diferite situații constituie parte integrantă a procesului de recuperare, bolnavii trebuind să ajungă să folosească aceste mijloace cu ușurința cu care omul sănătos pășește.

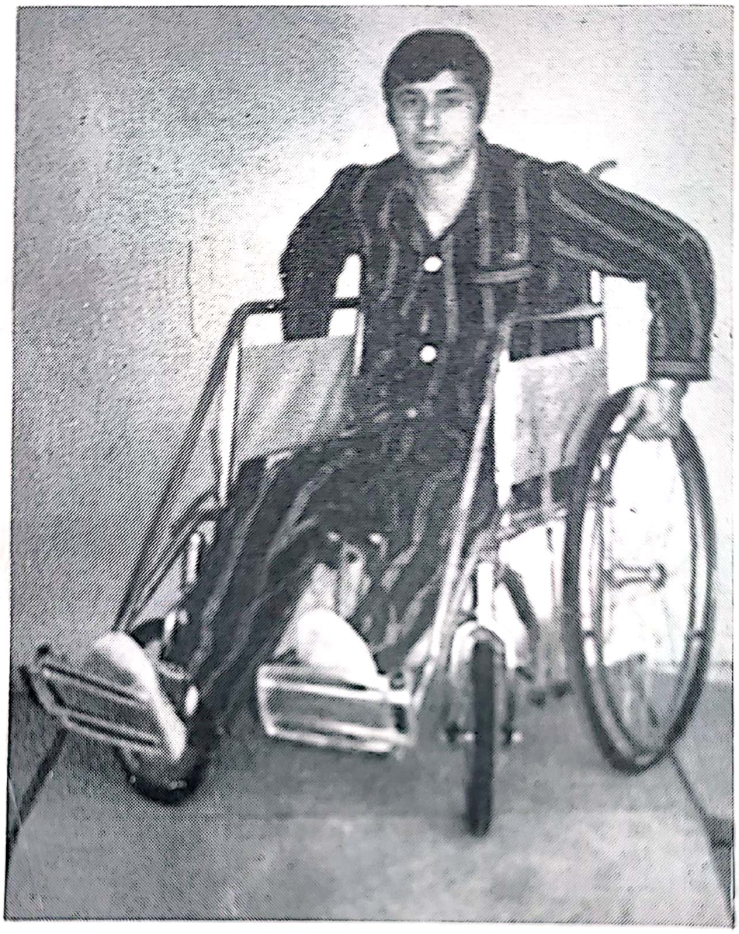


Fig. 134 — Exersarea mersului cu fotoliul rulant pe plan înclinat.

Practic toți paraplegicii și o parte din tetraplegicii tineri activi ajung să folosească singuri fotoliul rulant, realizînd transferul din pat pe fotoliu și de pe acesta pe WC, în baie sau în autovehiculul propriu adaptat. Principiul „ajută-te singur“ constituie un adevărat motto în recuperare. Chiar dacă pentru realizarea unor mișcări este necesar mai mult timp și un mai mare efort din partea handicapatului, acesta va fi îndemnat să se descurce singur în cele mai diferite situații. Întrucît pentru tetraplegici poate fi dificil să mobilizeze roțile fotoliului rulant, aplicarea pe circumferința acestora a unor butoane de plastic sau de lemn poate ușura semnificativ aplicarea mîinii și depunerea efortului, chiar și de către bolnavii care au pierdut capacitatea mișcării active a degetelor. Fotoliile rulante electrice pot da un grad mai mare de independență tetraplegicilor cu membrele superioare sever afectate.

Faza imediat următoare este trecerea la bare paralele (fig. 135), între care se vor face mișcări de balansare pentru exersarea echilibrului de postură, a căutării și plasării centrului de greutate, a alinierii și stabilizării șoldurilor. În același cadru se vor face „primii pași". Durata studiului la bare paralele ține de nivelul leziunii și de individ. Barele rămîn în orice perioadă un excelent mijloc de antrenament și de menținere a condiției fizice. În cazurile de leziuni medulare joase se va face o exersare a mersului la paralele, apoi se va încerca mersul cu sprijin (fig. 136) și, în cele din urmă, mersul fără sprijin (fig. 137). Dobîndirea posibilității de a se deplasa fără ajutor atît în locuința proprie cît și pe distanțe semnificativ mai mari în afara acesteia constituie un deziderat posibil de atins la o bună parte din acești suferinzi.

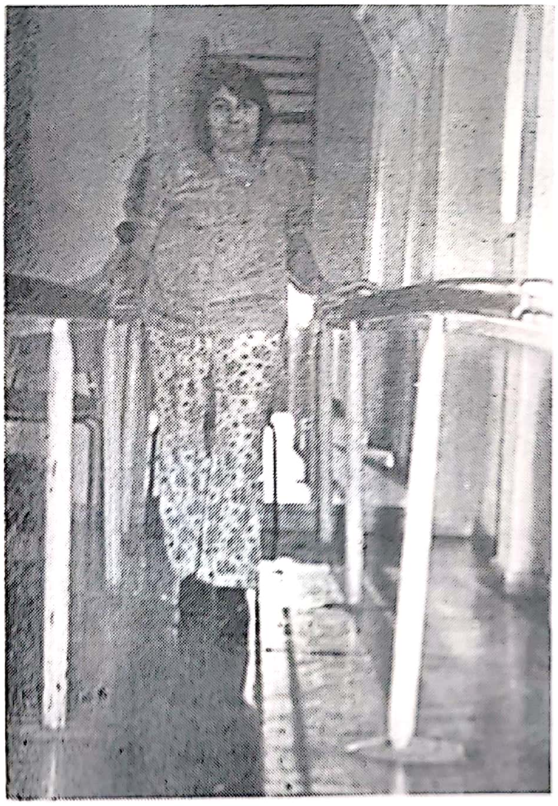


Fig. 135 — Exerciții de mers între paralele, efectuate de o bolnavă cu parapareză spastică forte.

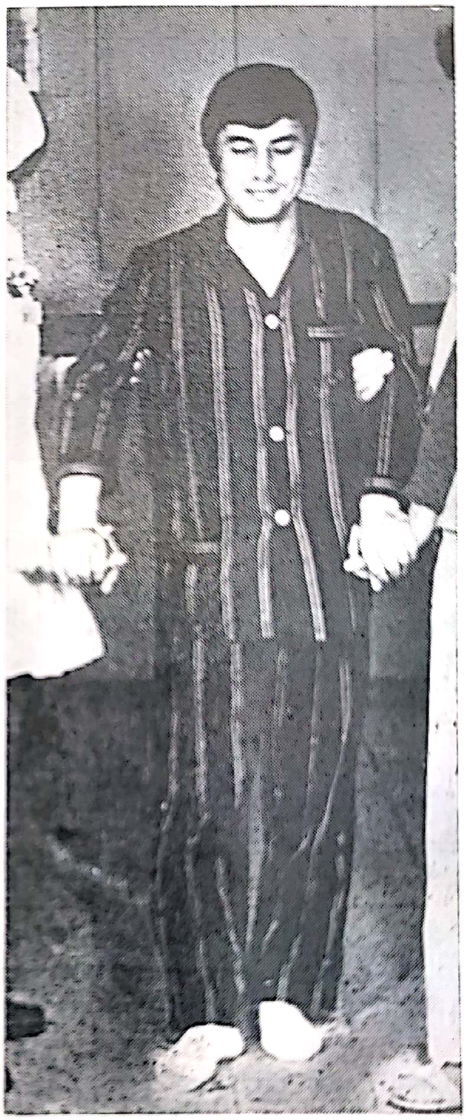


Fig. 136 — Exerciții de mers cu sprijin, la un bolnav internat cu paraplegie posttraumatică.

După atingerea scopului cu ajutorul barelor paralele se va trece la sprijinul în cîrje, de preferat la început cu sprijin axilar și mai tîrziu, dacă este posibil, cu sprijin cotier cu așa-numitele „cîrje canadiene". Trecerea la cîrje sacrifică securitatea sprijinului în favoarea mobilității. De acum încolo începe propriu-zis, exersarea mersului în sală, lucru care cere efort fizic și emoțional major. Energia cheltuită cu această ocazie este foarte mare, mai ales la începători. La început, mersul este fricos, anevoios, bolnavul are senzația permanentă că se sprijină pe un sol acoperit de polei.

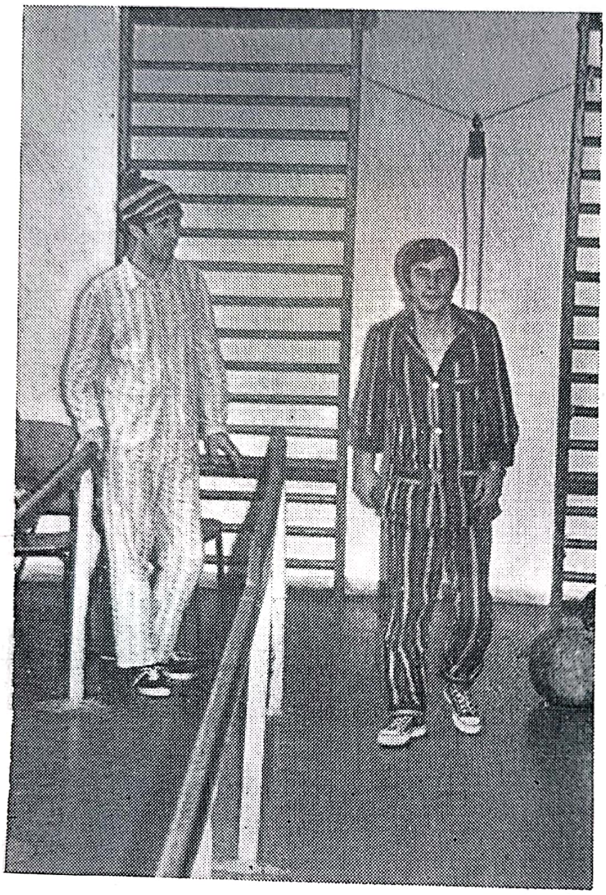


Fig. 137 — Exerciții de mers fără sprijin la un pacient cu parapareză posttraumatică

Numai menținerea echilibrului cere o deosebită atenție pentru că o rapidă corectare posturală este imposibilă. Cu timpul, însă, multe dintre actele mersului în cîrje ajung să se automatizeze, oferind o oarecare siguranță.

Exersarea mersului cu cîrjele oferă bolnavului posibilitatea deplasării pe distanțe scurte, ceea ce îi poate fi de un real folos în situațiile în care nu poate recurge la fotoliul rulant.

Problemele de postură care apar sînt direct legate de aria și aspectele deficitelor motorii și, prin urmare, de aparatajul și protezarea ortopedică. Tulburările de statică trebuie raportate la greutățile de reeducare a ortostatismului și mersului. Nu vor fi neglijate, ci corectate devierile coloanei și ale bazinului în plan frontal sau sagital. Scoliozele, înclinările de bazin prin paralizia unor grupe de mușchi, lordozele exagerate prin paralizia mușchilor abdominali și fesieri vor trebui corectate sau în orice caz aduse în cadrul tolerabilității.

Reeducarea ortostatismului și mersului face necesare dispozitive de protetizare (aparate, cîrje) și de deplasare în vehicule autopropulsate — cum ar fi cărucioarele rulante — sau în vehicule cu motor (triciclete sau automobile cu comenzile special amenajate). În cadrul aceluiași scop se urmărește elaborarea posibilității ca prin mijloace proprii să-și aplice aparatele ortopedice și să treacă din pat în cărucior, iar în ortostatism, din cărucior în automobil și invers.

Aparatele ortopedice vin să asigure stabilitatea unor articulații, ca genunchiul sau, la nevoie, șoldul, și sînt direct condiționate de întinderea și severitatea paraliziilor. Este de preferat ca ele să fie cît mai simple, rezistente și să ofere suprafețe largi de contact cu zonele de sprijin tegumentar pentru a se evita escarele.

În același scop, materialele din care sînt confecționate trebuie să fie complezente și neiritante pentru tegumente.

Protezarea este strict individuală și poate, uneori, în paralizii severe și întinse, să fie redusă la minimum. Aceasta ține de capacitatea de adaptare și de învățare a fiecărui individ.

Pentru început însă aparatele vor trebui să aibă zăvoare amovibile pentru a putea fi blocate în ortostatism și deblocate în momentul utilizării fotoliului rulant sau a șederii.

Se ajunge, astfel, în faza preambulatorie în care va trebui să se asigure manevrarea corpului în situații de minimă solicitare, îmbrăcarea, dezbrăcarea, aplicarea și scoaterea aparatelor ortopedice, manevrarea fotoliului rulant, și, fapt de prim rang, dezvoltarea la maximum a forței și rezistenței musculaturii intacte a brațelor și a centurii scapulare, condiție „*sine qua non*" pentru autopropulsie. Deci, această fază trebuie să asigure bolnavului o zestre formată din forță musculară, capacitate de coordonare, echilibru, rezistență și, în special, încredere, factor psihic de importanță maximă. Acest lucru se capătă, de obicei, printr-o muncă dură, susținută, dusă în colectivitate în care exemplul este cel mai bun stimulent.

În raport cu întinderea ariei paralizate se pot schematiza cîteva soluții cinematice. După Maglio și Lamberti Bacconi (1966) ar fi posibile următoarele scheme de mers:

1. Pendularea membrelor inferioare cu ajutorul mușchilor locali. Aceasta cere un impuls inițial minim pe care mușchii locali, chiar slabi, l-ar putea asigura. Pasul poate fi făcut astfel cu un cvadriceps slab și în lipsa acestuia, chiar și cu tensorul fasciei lata sau cu psoasul.

2. În cazul unei totale paralizii a flexorilor coapsei, dar cu un rest de forță în fesieri, pasul poate fi efectuat conractînd acești mușchi în momentul de sprijin și pendulînd membrul pasiv prin înclinare laterală și înainte a bazinului.

3. În cazul paraliziei totale a musculaturii de la baza membrelor și în special a fesierilor, extremitatea de sprijin poate servi ca pivot de răsucire a bazinului și în felul acesta, de proiectarea anterioară a membrului balant. Mecanismul acestei mișcări este asigurat de contracția inițială a mușchilor abdominali care solidarizează bazinul de torace, o contracție sinergică a mușchilor periscapulari și dorsal mare, în scopul fixării brațului de torace și a acestuia de cîrje. În acest fel este posibilă ridicarea alternativă a fiecărei jumătăți de bazin.

4. În cadrul insuficienței mușchilor abdominali, mersul ar mai putea fi realizat prin contracția sinergică a pătratului lombar de aceeași parte cu extremitatea pendulantă și prin contracția marelui dorsal. Contracția pătratului lombar asigură ridicarea jumătății corespunzătoare de bazin, în timp ce dorsalul mare fixează brațul și toracele de bazin și, prin aceasta, permite înaintarea prin sprijin pe cîrje.

Aceste 4 scheme reprezintă mecanismul intim al diferitelor soluții utilizabile pentru asigurarea mersului, în raport cu aria și selectivitatea paraliziilor. Evident că în cazul unor paralizii joase, mersul va fi mai ușor, ca și în cazul unor paralizii parțiale. În cazul paraliziilor cu nivel înalt, dificultățile cresc.

În general, la paraplegici există următoarele tipuri de mers:

— *Mers în 2 timpi*. Poligonul de susținere este larg, asigurat fiind de alinierea transversală a celor 2 călcîie și a celor 2 cîrje. Mersul reprezintă o secvență ritmică pe o linie sagitală cu sprijin alternativ pe cele două laturi ale poligonului amintit mai sus. Este un mers pendular, pasul fiind reprezentat în două mișcări, comparabil cu ritmul galopului unui patruped. Acest mers se învață foarte ușor și solicită o cheltuială relativ mică de energie.

— *Mersul în 4 timpi*. Este efectuat prin alternarea pașilor de la stînga la dreapta, corpul fiind sprijinit în cîrje. Cîrjele sînt mișcate pe rînd, sincron cu pasul. Aparent, acesta seamănă cu un mers normal, dar în fond cele 4 puncte de sprijin părăsesc solul unul cîte unul, iar brațele au un rol foarte important. Acest mers poate fi comparat cu un trap scurt de patruped, este mai sigur, avînd în permanență 3 puncte de sprijin, dar este mai lent și mai obositor, întrucît pentru proiectarea înainte a piciorului este nevoie de contracția pasului sau a pătratutui lombar.

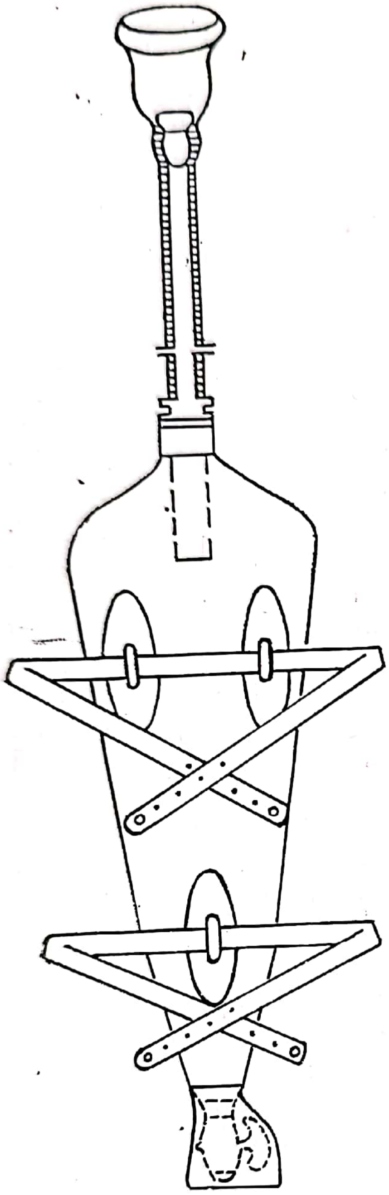
— *Mersul tîrșit*. Reprezintă o modalitate de deplasare, fără ca membrele inferioare să părăsească solul. Prin asigurarea unui sprijin în cîrje sau în țarcuri cu rotile, picioarele șterg solul și-și modifică poziția tîrîndu-se. Acest fel de deplasare se poate vedea în cazurile cu mare deficit neurologic.

IGIENA CA FACTOR DETERMINANT ÎN RECUPERARE

Educarea bolnavilor în scopul unei stricte igiene personale constituie un factor de prim rang printre măsurile de prevenire a infecției. Ștergerea corpului cu ajutorul unui burete, săpunirea fiecărei zone, mai ales a celor mai expuse murdăririi, cu frecare finală cu ajutorul unui prosop curat uscat, trebuie să devină un fel de ritual pe care bolnavul să-l execute singur în fiecare dimineață înainte de spălatul dinților, al mîinilor și schimbarea îmbrăcămintei. Dușul reprezintă metoda preferabilă de curățire a întregului corp și, în acest scop, vor fi făcute toate amenajările necesare pentru ca acesta să poată fi efectuat, fie pe scaune de plastic, bolnavii spălîndu-se singuri, fie prin spălarea de către personal a tetraplegicilor așezați pe tărgi mobile acoperite cu foi de plastic sau cu saltele pneumatice. Acestea din urmă vor fi abundent spălate după fiecare bolnav și dezinfectate cu soluții dezinfectante.

În condițiile specifice ale prezenței de bolnavi cu tulburări sfincteriene, nu trebuie neglijat nici o clipă faptul că urina și fecalele reprezintă 2 surse importante de infecție atît pentru bolnav cît și pentru cei din jurul său. Decurge de aici și preocuparea continuă pentru evacuarea promptă a acestora, pentru aplicarea de măsuri adecvate de dezinfectare. Pacienții cu incontinență urinară beneficiază de dispozitive speciale (fig. 138) care permit evitarea udării patului sau a îmbrăcămintei. Avînd în vedere că mulți dintre bolnavi necesită eliminarea digitală a fecaloamelor în mod pasager sau permanent, procedeul trebuie astfel efectuat încît să nu contribuie la contaminarea secției și la infecțiile spitalicești.

Urinarele trebuie continuu și sistematic dezinfectate, reprezentînd una din sursele principale de infecție intraspitalicească. Măsurile curente de curățire și dezinfectare a lenjeriei, a echipamentului de spital al personalului, al echipamentului de protecție al vizitatorilor nu pot fi neglijate fără a apărea rapid repercusiuni dintre cele mai neplăcute.



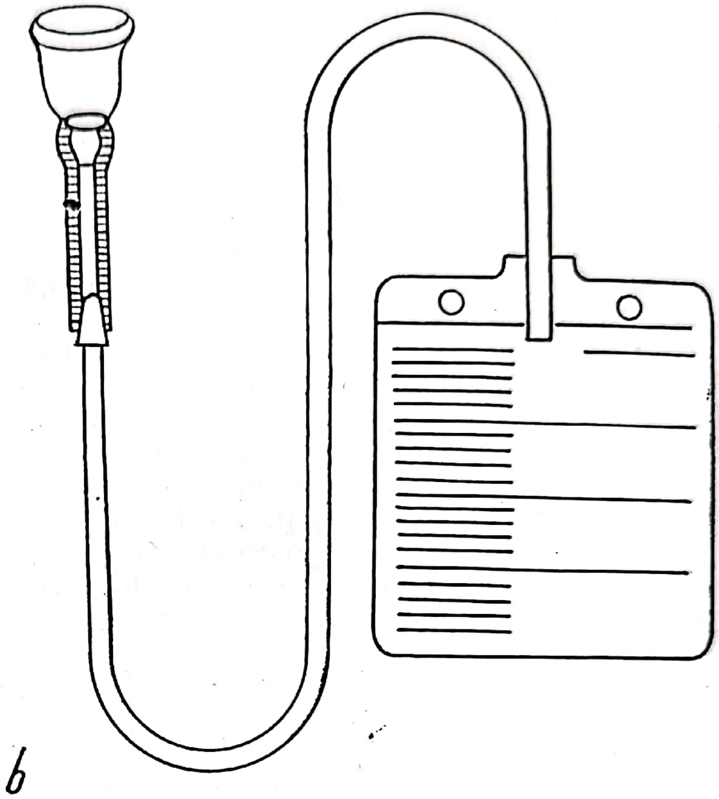


Fig. 138 a, b — a. La bolnavii cu incontinență urinară metoda condomului urinar (prezervativ conexat prin tub de legătură la punga de plastic în care se colectează urina) evită numeroase inconveniente. *b.* În locul pungii de plastic se poate folosi un rezervor de cauciuc, prevăzut cu robinet de evacuare, aplicat pe coapsa bolnavului și mascat de un pantalon mai larg.

Avîndu-se în vedere faptul că manevrarea manuală a fotoliilor rulante antrenează murdărirea și contaminarea mîinilor prin atingerea de cauciucuri se va da o atenție deosebită curățirii și dezinfecției curente metodice a pardoselii saloanelor, culoarelor, grupurilor sanitare și a altor spații închise în care se deplasează bolnavii. Educarea personalului pentru prevenirea infecțiilor cuprinde un complex de măsuri, printre care și spălarea pe mîini cu apă și săpun după orice procedură efectuată bolnavilor sau după manevrarea de produse biologice infectate sau de materiale contaminate.

Desemnarea unui cadru mediu cu sarcina supravegherii curățeniei, măsurilor de dezinfecție cît și a urmăririi infecțiilor intraspitalicești reprezintă o măsură organizatorică foarte utilă.

În general, *pronosticul paraplegiei în sensul larg al reabilitării* este greu de stabilit inițial. Oarecare orientare însă poate fi făcută în raport cu nivelul și gradul deficitului neurologic.

Trebuie știut că paraplegicii sînt extrem de preocupați de starea lor și pun diverse întrebări, unele directe, altele ocolite, cu privire la posibilitatea de a mișca picioarele și de a merge.

Este bine ca, la început, să nu promitem nimic, pentru că înșelarea speranțelor într-o revenire, care poate să nu se realizeze, este mai nocivă decît un adevăr chiar neplăcut. De aceea, vom căuta să mobilizăm resursele voliționale emotive ale bolnavului, să-i explicăm că, printr-o muncă susținută, poate să-și recapete independența, să-i prezentăm exemple de paraplegici recuperați și să-l asigurăm că, în atari situații, poate spera și într-o revenire a simțurilor pierdute. Este util ca sindroamele de transsecțiune medulară să fie clasate în una din cele **5** grupe unanim admise în ceea ce privește prognosticul funcțional al reeducării :

1. *Traumatizații cervicali.* Imensa majoritate a acestora rămîn limitați la utilizarea fotoliilor rulante și au nevoie de îngrijirile unei alte persoane. Compromiterea funcțiilor mîinilor sau a membrelor toracice în întregime îi împiedică să părăsească patul sau căruciorul sau să utilizeze cîrjele. În ultima vreme, dispozitive speciale, manevrate pneumatic, cu ajutorul gurii, încearcă timid să îndulcească existența acestor mari suferinzi.

2. *Leziunile vertebro-medulare între* T_1 *și* T_8. Dacă leziunea este situată între T_5 și T_8, ridicarea de pe fotoliul rulant și ortostatismul sînt posibile fără alt ajutor. Mersul se poate efectua cu ajutorul unor aparate înalte, cu centura pelviană și cu ajutorul cîrligelor. Aspectul mersului este pendular. Un nivel lezional deasupra lui T_5 reduce mult capacitatea respiratorie și stabilitatea.

3. *Leziunile situate între* T_9 *și* T_{12}. Întrucît în atari situații, musculatura abdominală rămîne total sau parțial indemnă, ca și o parte însemnată a mușchilor paravertebrali, acești bolnavi au o stabilitate remarcabilă sau sînt protezați cu cîrje și aparate de tip Hesing.

Deși energia consumată este mai mică decît la grupul precedent, efortul rămîne mare, iar consumul de oxigen foarte bogat. De aceea, acești bolnavi rezolvă marea majoritate a nevoilor de deplasare prin fotoliul rulant.

4. *Paraplegiile cu nivel* L_1—L_3. Deoarece există un mare deficit al mușchilor coapsei, în special al cvadricepsului, cu păstrarea psoasului, acești bolnavi au nevoie de simple atele directoare blocabile la nivelul genunchiului, fără sprijin ischiatic sau fesier. Astfel protezat bolnavul poate umbla cu două cîrje. Prezența spasmelor la nivelul flexorilor și adductorilor coapsei pot genera greutăți pentru protezare.

5. *Paraplegia cu nivel* L_4 *și mai caudal.* Clasicul sindrom al cozii de cal nu are nevoie de nici un aparat ortopedic, dar, întrucît bolnavilor le lipsesc fesierii, este nevoie de două cîrje.

Ultima verigă în cadrul reeducării funcționale o reprezintă *terapia ocupațională*, în scopul reprofilării sau a recalificării bolnavului într-o muncă compatibilă cu invaliditatea acestuia și care să-i asigure, măcar parțial, independența.

Terapia ocupațională este cel puțin la fel de importantă ca și gimnastica medicală, exercitînd efecte psihologice tonifiante și inducînd dorința de comunicare cu alte persoane. Terapia ocupațională crește antrenarea bolnavului la procesul de recuperare și facilitează activarea capacităților funcționale reziduale. Încă din faza de imobilizare la pat bolnavii trebuie sustrași de la preocupările pesimiste prin lectură, scrierea de scrisori, diferite jocuri. Pentru acestea pot fi necesare amenajări sau dispozitive speciale (ochelari prismatici, suporturi pentru cărți, eventual cu dispozitive de întoarcere a foilor etc.). De îndată ce poziția corporală cît și stabilitatea focarului de fractură o permite, bolnavul este antrenat în efectuarea de exerciții active, de efectuat propria îngrijire corporală și servirea mesei sau scrisul la mașină.

Principiul de bază în opera de reeducare funcțională este, în faza de autoîngrijire, trecerea treptată a îngrijirii pe seama bolnavului însuși.

Orice act recuperator trebuie elaborat împreună cu bolnavul și apoi predat pentru menținere în seama bolnavului. Bolnavul trebuie să se obișnuiască cu toate măsurile de prevenire a escarelor, să aibă grijă ca tot timpul să-și degajeze zonele de presiune expuse, să urmărească dimineața și seara la culcare cu oglinda zonele amenințate. El trebuie să ingereze alimentele care îi asigură un control al intestinului, să bea o cantitate de lichide potrivită pentru menținerea disciplinei automatismului vezical la care a ajuns etc. Va ști, de asemenea, să-și controleze urinele și, la cel mai mic semn de infecție urinară, să adopte de urgență primele măsuri menite să o înlăture. Bolnavul se poate găsi în faza de vezică automată care poate fi reeducată sau în faza de vezică autonomă, complet separată de centrii săi efectori sacrați prin distrugerea conului medular, adică în fața incontinenței adevărate, practic imposibil de reeducat. În cazul vezicii automate, reeducarea va stimula automatismul. Dacă se reușește a se înlătura de la început infecția căilor urinare inferioare și apoi a se evita supradistensia, între a 6-a și a 12-a săptămînă de la accident se poate renunța la sondă, întrucît reapar contracțiile vezicale. În mod statistic vorbind, 9 din 10 paraplegici ajung să renunțe la sondă, iar restul vor avea nevoie de intervenții urologice (ca rezecția endouretrală de col) sau de alcoolizarea intrarahidiană după metoda Doglotti sau de radicotomii sacrate. Aceste operații, însă, nu se practică decît după stabilirea precisă a tipului de vezică neurogenă și numai după 12 săptămîni de la accident, evident după epuizarea metodelor medicale, ca anestezia mucoasei vezicale sau rectale, alcoolizarea rădăcinilor sacrate etc.

În vederea unei reeducări vezicale se va asocia umplerea dirijată a vezicii cu elaborarea unui stimul declanșator, adică se vor asocia prodroamele de plenitudine vezicală cu un anume orar, învățînd astfel bolnavul să recunoască singur momentul cînd trebuie să evacueze vezica. De aceea, se obișnuiește ca ingestia de lichide să se facă după program, spre exemplu un pahar de apă la oră, pînă la 7 seara, oră după care paraplegicul nu va mai bea. Această disciplină face ca vezica să se umple ordonat și micșorează debitul în timpul somnului. Totuși, noaptea bolnavul trebuie trezit la ore regulate pentru a urina. În fond, este un proces de educare asemănător celui utilizat în educarea copiilor mici.

În ceea ce privește reeducarea intestinului, aceasta trebuie să înceapă imediat după accident. Deși denervarea este asemănătoare celei vezicale, totuși intenstinul denervat poate schița o activitate prin unda peristaltică declanșată în teritoriul vagului. Urmărirea unei evacuări zilnice la aceeași oră este cheia procesului de reeducare a intestinului. Aceasta se poate căpăta în primul rînd printr-o alimentație stimulativă a peristaltismului, în care se recomandă pîine de secară, ulei de măsline, smochine, prune uscate etc. Dimineața se recomandă o medicație coleretică de tip Bourget care, prin golirea vezicii biliare, ar deversa bila stimulatoare a peristaltismului. Seara, la culcare, se recomandă 1—2 linguri de oleu de parafină, iar după masa de prînz masajul pe colon, supozitorul cu glicerină sau stimularea digitală vor declanșa defecarea. Purgativele trebuie evitate, iar clismele utilizate numai la extrema nevoie. Și această achiziție trebuie lăsată pe seama bolnavului, care se va obișnui cu ora și prodroamele defecării, cu alimentația și practicile ajutătoare.

În sfîrșit, reeducarea privește tot atît de direct și problema *capacității de muncă*. Intelectualii rămîn de obicei în profesiunea lor și își pot cîștiga existența mai mult sau mai puțin nestingheriți. Meseriașii sînt uneori nevoiți să-și schimbe profilul și să se califice în munci care pot fi efectuate șezînd.

Adeseori acești bolnavi, mai ales cei cu tetraplegii au tendința să realizeze o dependență psihologică cu mediul spitalicesc. Totul trebuie astfel organizat ca pe măsură ce recuperarea progresează, bolnavul să poată să se adapteze la condițiile de acasă, avînd grijă ca în prealabil să se efectueze la domiciliul bolnavului modificările și adaptările necesare. Prin accesul membrilor familiei bolnavului în spital cît și prin acordarea permisiunii ca bolnavul să-și petreacă sfîrșitul săptămînii în mijlocul familiei, se creează condițiile ca familia să învețe maniera specifică în care bolnavul trebuie ajutat și îngrijit și se previne eventualul șoc de neadaptare în momentul externării bolnavului. Această măsură permite cimentarea legăturilor afective dintre bolnav și membrii familiei și combate sentimentul de dependență de spital al bolnavului cît și eventuala tendință de abandonare a bolnavului de către cei apropiați.

Faza de autoîngrijire de după părăsirea spitalului. Din punct de vedere fizic și psihologic este foarte important ca o persoană handicapată să dispună de maximum posibil de mobilitate și independență. Pare paradoxal a se vorbi de independență la un tetraplegic, dar noțiunea aceasta poate fi înțeleasă ca o serie de cercuri concentrice în care fiecare persoană se încadrează corespunzător capacității sale fizice, intelectuale, sociale, circumstanțiale etc. În acest sens, valoarea unei recuperări se apreciază și după volumul și importanța ajutorului care trebuie acordat handicapatului pentru realizarea activităților curente. Simplificarea procedurii pentru realizarea activităților curente, simplificarea procedurii și perfecționarea căilor prin care acești oameni să poată primi sprijinul material de care au nevoie este un deziderat important. În centrele specializate, s-a ajuns, în prezent, ca după 6—7 luni de la accident, majoritatea paraplegicilor și o mare parte din tetraplegici să se poată descurca singuri, cel puțin sub aspectul activităților curente zilnice. Acest aspect, realizat prin antrenament efectuat în mod intensiv, creează condiții pentru trecerea la etapa calitativă diferită a calificării sau recalificării profesionale. Bolnavii cu secțiuni medulare care, grație unei activități intense, au realizat o bună recuperare medicală, cu reinserția familială și eventual socio-profesională trebuie în permanență urmăriți și sprijiniți prin dispensarizare, întrucît se află într-un echilibru fizic și psihologic instabil. Un aspect ce nu poate fi neglijat, fără consecințe dintre cele mai importante, este acela al infecțiilor urinare și al funcției renale.

Recuperarea bolnavilor cu leziuni medulare transverse reprezintă tabloul cel mai impresionant al recuperării medicale, în genere, și al recuperării neurologice, în special.

Faptul că o parte din acești handicapați reușește nu numai să ducă o viață independentă și creatoare dar să și participe la sporturi competiționale, mergînd pînă la marile întîlniri din preajma olimpiadelor (Jocurile parolimpice) demonstrează enorma capacitate de adaptare a omului și aruncă o notă optimistă, generoasă asupra întregii activități de recuperare.

Rezultate. În general, traumatismele vertebro-medulare *stabile și fără fenomene neurologice* nu necesită intervenție chirurgicală cu un tratament adecvat, în cadrul căruia o gimnastică medicală și măsurile de reeducare funcțională trebuie să predomine, ele se vindecă fără urmări. Mai mult de jumătate dintre acești bolnavi revin la locurile lor de muncă și devin productivi în limita a 3—6 luni de la accident.

În această privință, Watson Jones (1956) și mai ales Nicoll (1919, 1953) sînt extrem de optimiști. Sînt însă autori care nu împărtășesc acest punct de vedere, mai ales în cazurile de graniță, în care stabilitatea poate fi discutată. Și în aceste cazuri, dacă tratamentul este corect, 80—86% dintre intelectuali se întorc în vechea lor muncă. Mai delicată rămîne situația celor cu munci fizice grele ; aceștia nu se mai pot întoarce la munca lor mai devreme de 1 an și deseori sînt nevoiți să-și schimbe locul de muncă.

Într-un studiu întreprins pe 150 de mineri care prezentau fracturi prin tasare, dar fără componentă neurologică, Zoticova stabilește că, în medie, restabilirea completă a funcțiilor la distanță de la accident apare în 63,3%, dar și dintre aceștia mulți au prezentat timp îndelungat o invaliditate.

De la lotul studiat s-au putut întoarce în munca fizică grea doar 6,7%, la o muncă mai ușoară s-au întors 4,6%, iar într-o muncă calificată fără efort mare s-au întors 30,6%. Și-au schimbat locul de muncă 5,7% și nu s-au mai întors la muncă 52,7%.

În ceea ce privește grupa leziunilor cu interesare nervoasă, rezultatele sînt mai mult descurajatoare.

În primul rînd, imensa majoritate a tetraplegicilor rămîn total dependenți, irecuperabili, și au nevoie permanentă de îngrijirile unei persoane. O parte dintre aceștia trec în grupa paraplegiilor înalte și dacă inervația marelui dorsal nu a fost interesată, ei se pot ridica în șezut, se pot alimenta și, într-o importantă măsură, se pot îngriji singuri. Unii dintre ei se pot reprofila spre munci manuale care nu necesită deplasări și-și pot cîștiga existența muncind.

Desigur că paraplegia lasă un handicap mult mai mic, cu cît leziunea este mai caudală. Totuși, leziunile măduvei sacrate sau cele înalte ale cozii de cal, adică cele care pe lîngă paraplegie determină și o vezică neurogenă autonom areflexă, cu reziduu de la început mare, și incontinență, situează acești bolnavi la periferia unei vieți în comun, tulburările urinare fiind greu de îngrijit.

Diferitele procente de vindecare și de invaliditate care sînt relatate în literatura de specialitate țin neîndoielnic de lipsa unor criterii unice de apreciere a rezultatelor în tratamentul multiplelor forme clinice ale traumatismelor rahidiene.

Noi socotim că fracturile de coloană vertebrală comportă o gravitate importantă care influențează destul de serios funcționalitatea viitoare a acestor bolnavi.

RECUPERAREA BOLNAVILOR CU LEZIUNI TRAUMATICE ALE NERVILOR PERIFERICI

I. TUDOR

Detalii referitoare la structura, tipurile de leziuni, fenomenele de degenerare și regenerare ale nervilor periferici se găsesc în numeroase publicații și monografii (Sunderland, 1968; Arseni și Constantinovici, 1973). De asemenea tratamentul medicamentos cît și multiplele procedee chirurgicale, adresate atît nervilor cît și cele cu scop paleativ, efectuate pe mușchi, tendoane sau articulații au constituit subiectul unor analize amănunțite (Arseni și Panoza, 1973).

În scopul redării funcției teritoriului afectat s-au elaborat și se utilizează diferite tehnici și practici medico-chirurgicale. Adeseori, procedee fizioterapice recuperatorii și un tratament funcțional corect conceput și aplicat la momentul potrivit joacă rolul determinant în restabilirea unei funcționalități maxime posibil. Strînsa colaborare dintre neurolog, ortoped, neurochirurg, medic recuperator permite elaborarea individualizată și stadializată a programului terapeutic și evită omisiuni sau greșeli care influențează ulterior negativ activitatea. Este posibil ca, în diferite etape, unul dintre acești specialiști să joace rolul principal, fiind necesară o predare repetată a ștafetei în scopul realizării cît mai depline a restabilirii și compensării capacităților funcționale pierdute.

Odată rezolvat aspectul chirurgical al tratamentului leziunilor nervilor periferici, terapia insistă asupra menținerii troficității teritoriului muscular pînă cînd reinervarea asigură restabilirea funcțională.

Kinetoterapia și hidrokinetoterapia aplicate perseverent și metodic contribuie în măsură substanțială la recuperarea bolnavilor cu leziuni ale nervilor periferici.

O atenție aparte trebuie acordată stimulării electrice a mușchilor paralizați cu ajutorul curenților cu impulsuri, parametrii de stimulare fiind stabiliți în funcție de caracteristicile de excitabilitate ale mușchilor respectivi.

Utilizarea tehnicilor de facilitare proprioceptivă neuromusculară ocupă un loc aparte în recuperarea bolnavilor cu leziuni limitate sau parțiale ale nervilor periferici. Se folosesc atît tehnicile de creștere a influxului senzorial cît și cele care se bazează pe relațiile funcționale dintre grupele musculare.

Pentru reeducarea sensibilității, mai ales sub aspectul aprecierii localizării stimulilor cît și a stereognoziei, se folosește exersarea repetată și corelarea cu alte categorii de stimuli, mai ales vizuali. Continua autocorectare a aprecierilor eronate stă și aici la baza perfecționării prin exerciții a performanțelor.

Semnificația funcțională a mîinii face ca tratamentul chirurgical, medical și recuperator al leziunilor localizate la acest nivel să reprezinte un subiect de cea mai mare importanță pentru patologia umană. Corecta abordare a leziunilor traumatice ale mîinii (din care leziunile nervoase constituie o parte importantă) impune participarea simultană sau succesivă a ortopedului, neurologului, chirurgului sau neurochirurgului. Necesitatea elaborării și aplicării cît mai precoce a programului stadializat de recuperare implică prezența medicului recuperator încă din faza acută, intervenția sa fiind necesară pe toată durata tratamentului pînă la obținerea recuperării maxime. Faza acută necesită mai ales terapie chirurgicală, fie ortopedică, fie de chirurgie plastică și reparatorie, fie de neurochirurgie sau, cel mai adeseori, asociate. În faza de imobilizare imediat următoare traumatismului, se asigură atît poziționarea cea mai avantajoasă pentru recuperarea funcțională optimă cît și aplicarea măsurilor de reducere a redorilor, tulburărilor trofice, etc. pentru demararea promptă, progresivă și eficientă a programului de kineto- și fizioterapie din etapa de postimobilizare.

NEUROPATIILE PERIFERICE

I. TUDOR

Prin frecvența lor ridicată, cît și prin evoluția cronică sau prin vindecarea cu sechele, polineuropatiile periferice ridică numeroase probleme privind recuperarea medicală. Terapia de recuperare, ca și tratamentul curativ dealtfel, se diferențiază, după cum polineuropatia realizează un sindrom de întrerupere, parțială sau totală, sau un sindrom de iritație. Tratamentul recuperator se instituie odată cu terapia medicală și nu faza complicațiilor tardive de felul retracțiilor tendinoase, redorilor articulare și fibrozei musculare. În perioada de denervare se menține mobilitatea articulară prin kinetoterapia adecvată particularităților fiecărui caz, se stimulează mușchii paralizați prin curenți cu impulsuri la parametrii individualizați, se aplică termoterapie și masaj locoregional pentru favorizarea vascularizării și menținerea troficității teritoriilor denervate. În perioada de refacere, utilizarea dozată a exercițiilor musculare izometrice și izotonice, cu încărcare progresivă și evitarea oboselii constituie mijlocul esențial de tratament fizic la care se asociază masajul și termoterapia pregătitoare a kinetoterapiei, reeducarea sensibilității și coordonării, terapia stimulantă neuro-vegetativă.

Mijloacele de tratament fizic nu pot înlocui însă tratamentul etiologic sau patogenic al fiecărui caz în parte. Numai prin îmbinarea tuturor acestor metode terapeutice se poate spera maximum de recuperare.

Activitatea de restaurare a bolnavului cu neuropatie periferică la capacitatea sa optimă, nu numai fizică dar și emoțională, socială și profesională, impune măsuri asociate de tratament și îngrijire medicală, de terapie fizică, terapie ocupațională și, adeseori, intervenții ortopedice corectoare sau aplicarea de proteze și orteze.

TERAPIA FIZICĂ

1. *Termoterapia și crioterapia.* Prezența tulburărilor de sensibilitate impune măsuri de precauție în cazul în care se aplică termoterapia.

Diminuarea durerii poate fi testată individual la bolnavi, avîndu-se în vedere faptul că aplicațiile de căldură ușoară sînt mai eficace decît cele de căldură intensă. Astfel, bolnavii cu disestezie intensă se simt mai bine după o baie caldă (pînă la 38°C) decît după împachetări fierbinți în care, alături de căldura inițială ridicată, se adaugă și factorul mecanic. Utilizarea radiațiilor infraroșii poate aduce, de asemenea, diminuarea durerilor. Toate aplicațiile de căldură trebuie să se facă în condițiile unor precauții deosebite cu testarea sensibilității individuale și observarea atentă a tegumentelor în scopul prevenirii producerii arsurilor. Încălzirea profundă prin ultrasunete deși poate fi măsurată mai exact, în absența factorului de alarmă reprezentat de durere, este rareori folosită la bolnavii cu neuropatii periferice.

Ținînd seama de faptul că energia calorică aplicată pe o anumită zonă este difuzată la țesuturile adiacente prin convecție și, mai ales, prin acțiunea convectivă a sîngelui, la bolnavii la care fluxul sanguin este diminuat sau incapabil să crească, termoterapia se va aplica numai cu precauții sau, preferabil, se va renunța la această procedură.

Întrucît unul din efectele fiziologice ale căldurii constă în accentuarea tendinței la formarea edemului, prezența acestuia constituie o contraindicație la folosirea căldurii. Bolnavii cu neuropatii prezintă adeseori edeme ca urmare a inactivității musculare datorate deficitului motor cauzator de stază venoasă și limfatică.

Efectele analgetice ale aplicațiilor reci, prin blocarea temporară a transmiterii influxului nervos, antrenează diminuarea perceperii durerii, aspect important la bolnavii cu neuropatii cu manifestări algice importante.

2. *Hidroterapia*. Exceptînd procedurile de aplicare a căldurii, hidroterapia nu reprezintă un mijloc de interes deosebit la bolnavii cu neuropatii periferice. Utilizarea imersiunii în apă în scopul mobilizării mai ușoare a articulațiilor reprezintă un procedeu valoros dar și aici indicația de bază o reprezintă nu atît neuropatia periferică în sine cît artropatiile pe care le-a antrenat.

3. *Masajul* efectuat cu blîndețe, ca procedeu sedativ, se folosește pentru diminuarea durerii și relaxarea musculaturii. El contribuie de asemenea, la diminuarea edemului distal al membrelor.

4. *Exercițiile fizice* reprezintă unul din mijloacele principale de tratament. Menținerea mobilității articulare și prevenirea instalării redorilor impune efectuarea de mișcări active, sau pasive, cînd bolnavul nu le poate efectua, cu amplitudinea maximă adecvată fiecărei articulații. Se folosesc 2—3 ședințe zilnice, în decursul cărora pentru fiecare articulație, se fac minimum 4—5 mișcări. În funcție de starea bolnavului, numărul acestor exerciții poate fi modificat. Se va acorda o atenție deosebită prevenirii contracturilor care accentuează incapacitatea determinată de deficitul motor. În acest sens, utilizarea unor procedee de întindere blîndă menținute circa 20 min par a fi mai bune decît întinderile puternice de scurtă durată. Pornind de la date experimentale, care arată o mai bună întindere a fibrelor colagene la temperaturi de 40—43°C, se utilizează încălzirea prin ultrasunete înaintea și în timpul procedurilor de întindere.

Reînvățarea bolnavului să contracte individual un mușchi sau un grup de mușchi reprezintă procesul de reeducare impus de prezența îndelungată a unor deficite motorii importante. Sînt descrise o multitudine de tehnici de reeducare. Dintre acestea, bine cunoscute sînt cele dezvoltate de Elizabeth Kenny pentru bolnavii cu poliomielită acută. Conform acestei tehnici, așezat comod și cu partea afectată sprijinită adecvat va fi învățat să contracte în mușchi izolat sau să miște o singură articulație, arătîndu-i-se întîi de către kinoterapeut localizarea profundă și proiecția pe tegumente a mușchiului cît și, în mod pasiv, mișcarea ce urmează a fi efectuată. În cazurile de denervare completă nu se poate obține o mișcare voluntară dar pentru mușchii parțial denervați sau aflați în curs de reinervare această tehnică permite un cîștig progresiv de forță și precizie. Condiția indispensabilă în aceste exerciții este aceea de concentrare a efortului mișcării, cu evitarea contracției unor mușchi din regiuni îndepărtate. Pe măsură ce un control voluntar se dezvoltă în cîțiva din mușchii afectați, terapeutul va învăța bolnavul să combine mișcările produse într-o activitate funcțională utilă, permițînd bolnavului efectuarea activităților de viață zilnice.

În contrast cu tehnica abordării fragmentare se află tehnicile holistice de reeducare. Conform acestor tehnici, se încearcă folosirea activității reflexe (cu centrii reflecși situați în măduvă sau trunchiul cerebral) cu scopul producerii unor mișcări care să includă și mușchii afectați. Aceste tehnici presupun totuși integritatea căii motorii finale. Pentru neuropatii, tehnicile holistice pot fi utile în cazurile de afectare a fibrelor aferente sau poate a fibrelor fusimotorii, pentru toate celelalte fiind mai folositoare tehnicile tip Kenny.

Odată ce bolnavul a reușit să contracte mușchii afectați, se va iniția un program de exerciții în scopul creșterii, forței și rezistenței. În general, exercițiile efectuate contra unei rezistențe intense cu un număr redus de repetări au drept scop creșterea forței, în timp ce exercițiile frecvent repetate contra unei rezistențe ușoare dezvoltă capacitatea de efort în timp. În cazurile în care forța musculară este redusă, nepermițînd efectuarea unor exerciții contra rezistență, se folosește, în general, efectuarea mișcării cu membrul sprijinit pe o masă netedă pe care s-a aplicat talc, astfel încît se reduce din influența gravitației asupra mișcării, rezistența în efectuarea mișcării fiind cea produsă de frecarea segmentului de membru pe masa de gimnastică. Ulterior, se pot agăța mici saci de nisip care sînt trași pe planul de mișcare, crescînd rezistența dată prin frecare.

Pentru creșterea rezistenței la efort și a forței se folosesc exerciții zilnice de ridicare a unor greutăți grupate în ședințe de 5—10 exerciții, ședințe repetate de 3 ori pe zi. Greutățile sînt crescute progresiv la un număr de 10 ședințe pînă cînd este atinsă greutatea maximă, ce poate fi ridicată de minimum 10 ori. Cînd această greutate maximă ce poate fi ridicată se menține aceeași pentru 3—4 săptămîni se apreciază că mușchiul a atins forța maximă. Programul ulterior de gimnastică trebuie continuat, la o intensitate mai redusă, pentru menținerea forței și capacității de efort cîștigate. Se recomandă ca exercițiile programului de menținere a forței să se efectueze 2—3 zile pe săptămînă, o dată pe zi, preferabil după amiaza tîrziu, pentru a se evita astfel creșterea incapacității bolnavului pe tot restul zilei prin oboseala consecutivă exercițiilor.

Un aspect important este acela al apariției durerilor în cazul coexistenței unei afectări articulare. În astfel de situații ridicarea greutății pe toată amplitudinea mișcării articulare provoacă dureri care inhibă efortul muscular. În astfel de situații mușchiul poate susține greutăți mai mari prin contracția izometrică decît cele pe care le poate ridica printr-o contracție izotonică. Ambele tipuri de exerciții trebuie combinate pentru creșterea forței, avîndu-se însă în vedere faptul că exercițiile izometrice pot antrena creșteri ale tensiunii arteriale. Întrucît, în timpul exercițiilor izometrice, bolnavii au tendința să realizeze o manevră Valsalva prelungită, ei vor fi supravegheați în scopul continuării respirației ritmice în durata efortului izometric. În condițiile unor variații individuale, valoarea absolută a greutăților ridicate nu reprezintă un scop în sine, exercițiile trebuind a fi continuate cel puțin pînă la momentul cînd se poate renunța la utilizarea atelelor, cîrjelor sau bastoanelor.

5. *Stimularea electrică*. Date experimentale, deși cu diferențe importante în funcție de animalul de experiență folosit, indică valoarea stimulării

electrice în întîrzierea instalării atrofiei în mușchii denervați. Leziunile afectînd nervi izolați constituie domeniul în care stimularea electrică își are domeniul de aplicabilitate, deși măsura exactă a utilității la om a acestei metode de tratament nu este exact determinată. Întrucît nu este practică stimularea electrică a unor mușchi numeroși, procedeul nu este, în general, folosit pentru denervările extinse ca întindere.

Pentru contracția mușchiului denervat, curentul electric trebuie să treacă prin întregul mușchi, acesta nemaiavînd un punct motor. Mușchiul nu răspunde la stimuli de o intensitate tolerabilă dar de o durată foarte scurtă. Se folosește curentul galvanic întrerupt sau curentul sinusoidal de 25—60 c/sec. Pe o ședință de stimulare se produc 15—20 contracții, în cursul unei zile fiind necesare 3—4 ședințe. Se consideră (Stilwell, 1956) că o manieră ușor practicabilă constă în dotarea bolnavului cu un stimulator pe care acesta să-l folosească singur sau cu ajutorul familiei.

Întrucît obiectivul acestui tratament constă în prevenirea atrofiei, tratamentul trebuie început cît mai repede posibil după instalarea denervării. Pentru cazurile în care denervarea este permanentă, stimularea electrică, în scopul întîrzierii atrofiei, nu apare justificată. Astfel, domeniul de elecție al stimulării electrice apare a fi reprezentat de leziunile izolate ale nervilor periferici, de tipul paraliziei faciale periferice a frigore sau a paraliziilor periferice posttraumatice.

Un domeniu în care stimularea electrică s-a dovedit a fi deosebit de utilă este acela al combaterii durerii. Există, în prezent, o largă gamă de stimulatori electrici, comercializați sub formă de seturi de dimensiuni reduse, și folosirea comodă, a căror mînuire de către bolnavul însuși permite blocări apreciabile ale perceperii durerii.

6. Transferul și deplasarea

În funcție de gradul de afectare, trebuie instituite măsurile care să permită mersul cu sprijin în baston sau în cîrje, deplasarea cu ajutorul fotoliului rulant, transferul din fotoliu în pat, toaletă etc.

Dotarea corespunzătoare cu mijloacele mecanice sau instrumentele indispensabile bolnavului pentru activitățile zilnice de viață trebuie efectuată înainte de externarea bolnavului.

II. TERAPIA OCUPAȚIONALĂ

Terapia ocupațională servește ca mijloc de tratament și de ameliorare a afecțiunilor musculo-scheletice avînd, în același timp, și importante efecte psihoterapeutice.

Prin realizarea unei activități antrenante, plăcute, adeseori utile și pe plan productiv, se realizează efecte favorabile egale celor obținute prin exerciții obositoare pentru bolnav și kinetoterapeut.

Trecînd peste datele general valabile pentru terapia ocupațională, trebuie menționată necesitatea utilizării de către bolnavii cu polineuropatii a unor instrumente și aparate care să le permită desfășurarea activității, de tipul aparatului de suspensie cu chingi și scripeți. În activitatea ocupațională a acestor bolnavi se va evita folosirea solvenților toxici care ar putea agrava neuropatia; la fel de importantă este prevenirea traumatizării extremităților cu tulburări de sensibilitate.

III. ÎNGRIJIREA MEDICALĂ RECUPERATORIE

Un accent deosebit se pune pe învățarea bolnavului de a se descurca singur în cele mai diferite situații, evitîndu-se preluarea de către familie sau personalul medical a sarcinilor care pot fi executate și de bolnav, chiar dacă acesta le execută mai lent, mult mai dificil și adeseori imperfect. Posturarea perfectă, cu alternarea pozițiilor, înseamnă nu atît căutarea pozițiilor comode cît, mai ales, adoptarea unor poziții funcționale și prevenirea redorilor articulare. În condițiile existenței tulburărilor de sensibilitate, riscul producerii leziunilor de decubit trebuie avut permanent în vedere și sistemul de măsuri de prevenire a acestora urmărit cu perseverență.

Pentru bolnavii imobilizați la pat pe o perioadă mai îndelungată, se va avea în vedere sprijinul pe o saltea elastică dar în același timp suficient de fermă spre a evita deformările și contractura șoldului și umerilor. Membrele superioare abduse la nivelul umărului la 45°, cu degetele semiflectate pe un rulou potrivit ca dimensiune și consistență, vor fi sprijinite succesiv, flectate la 90° la nivelul cotului, pe o pernă plasată alternativ alături de centură și cap, ciclul de poziționare fiind încheiat cu sprijinirea membrelor pe planul patului, ușor abduse, extinse la nivelul cotului și în poziție de supinație. Acest ciclu de poziții va fi repetat continuu. Sprijinul plantelor pe tăblia fermă a patului previne contracția tricepsului sural, iar lăsarea unui mic spațiu de 5—7 cm între capătul saltelei și tăblia patului oferă un spațiu liber în care călcîiele stau libere, evitîndu-se presiunea prelungită și escarele.

IV. UTILIZAREA DE ATELE, PROTEZE, ORTEZE

Ortezele, folosite în scopul de a preveni și corecta contracturile, de a stabiliza articulațiile, ameliorîndu-le astfel funcția, pot fi ,,statice'', de tipul celor rigide folosite în fixarea articulațiilor, fie ,,dinamice'' exercitînd o forță elastică de sprijinire a mușchilor paretici în exercitarea funcției lor și de prevenire a contracturilor.

Deși s-a spus că refacerea unui mușchi paralizat este mai rapidă dacă el nu a fost ,,supraîntins'' în perioada de deficit, date mai recente (Cotlar și colab., 1963) sprijină teza contrarie că refacerea este mai bună dacă mușchiul este menținut într-o stare de elongație. Ambele teze își au explicația în instalarea contracturii, favorizată de poziționarea incorectă, fie în mușchii paralizați, fie în antagoniștii acestora.

Sprijinirea membrelor superioare, prin sisteme de chingi, scripeți și contragreutăți, favorizază efectuarea mișcărilor de către mușchii parezați și, în același timp, diminuînd tracțiunea care se exercită asupra structurilor umărului, previne traumatizarea exagerată a acestora, favorizînd reluarea funcționalității normale.

Au fost imaginate și produse o serie întreagă de dispozitive care să permită o funcționalitate acceptabilă a mușchilor parezați. Cele mai simple dintre acestea sînt formate dintr-o atelă de plastic (maleabil la temperaturi de 60—85°, dar suficient de rigid la temperaturi sub 40°) căptușită cu un strat subțire de burete elastic, atelă care se fixează cu benzi Velcro și care permite tracțiuni ușoare asupra falangelor prin intermediul unor fire subțiri de cauciuc prevăzute cu mici chingi.

Acest tip de dispozitive își găsesc o largă utilizare la bolnavii cu neuropatii ale membrelor și cu leziuni traumatice medulare cervicale.

Alte tipuri de proteze, în care mișcarea se obține cu ajutorul unor tuburi gonflabile sau a unor motoare electrice, sînt mai dificil de manevrat și utilizat, mai greoaie și, mai ales, mult mai costisioare și mai dificil de întreținut.

Pentru pareza nervului sciatic popliteu extern la nivelul membrului inferior, cel mai simplu dispozitiv este acela care, prin intermediul unui arc de oțel fixat pe gambă și talpa pantofului, asigură dosiflexia piciorului. Există și dispozitive mai rezistente sau mai complicate, adecvate unei utilizări mai intense, precum aparatele cu articulație Klenzak.

Prescrierea, realizarea și corecta utilizare a oricărei orteze, proteze sau dispozitiv ortopedic impune colaborarea dintre medic, kinetoterapeut și inginerul sau maestrul reprezentant al întreprinderii producătoare de astfel de aparate.

V. INTERVENȚII CHIRURGICALE

Bolnavii cu neuropatii periferice pot beneficia de o serie de intervenții chirurgicale corectoare, de la osteotomii diverse la artrodeze și alungiri sau transplantări de tendoane. Pentru alegerea variantelor optime, medicul ortoped utilizează atît observațiile proprii cît și pe cele oferite de alți colegi din echipa de recuperare. Prezentarea și analiza cestor intervenții chirurgicale depășește scopul și spațiul acestei prezentări, putînd fi găsite în tratatele de specialitate.

Un aspect care are, însă, mare importanță în recuperare constă în tratamentul aplicat după intervențiile reparatorii de tipul transferului de tendoane. Deși au existat numeroase divergențe în privința perioadei optime de imobilizare după astfel de intervenții cît și în privința utilizării agenților fizici, a masajului și a exercițiilor, pasive, în prezent s-a conturat convingerea că, după o imobilizare pe o perioadă minimă, indispensabilă asigurării vindecării traumei chirurgicale, trebuie să urmeze, cît mai precoce posibil, mobilizarea progresivă. Aceasta întrucît imobilizarea prelungită are efecte dăunătoare atît asupra mobilității articulare cît și asupra troficității musculare. Mobilizarea se începe la 4 săptămîni după operație, exceptînd cazurile în care, odată cu transferul de tendon, s-a practicat și o artrodeză. Se asociază, pentru reducerea durerilor și a edemului, masajul, hidroterapia (sub forma băilor fierbinți) și, eventual, căldura radiantă.

În scopul reeducării, este necesar ca bolnavul să fie perfect instruit asupra funcției normale a mușchilor transferați și a funcției ce urmează să o îndeplinească după operație. Exercițiile pasive vor fi blînde, fără întinderea forțată a tendoanelor. Bolnavului i se va cere să execute mișcarea pe care mușchiul o executa înainte de operație și să stabilizeze bine segmentul de membru afectat, spre a se evita efectuarea sau falsificarea mișcării prin intervenția altor mușchi. Progresiv, prin repetarea mișcării solicitate, bolnavul va învăța utilizarea mușchiului al cărui tendon a fost transferat, cu valorificarea optimă a intervenției opeatorii.

VI. RECUPERAREA PROFESIONALĂ ȘI SOCIALĂ

Deși problemele profesionale și sociale depășesc, în general, atributele și capacitatea medicului, acesta joacă un rol important în antrenarea factorilor responsabili pentru corecta rezolvare a acestor sarcini.

Prezența durabilă a neuropatiei periferice sau consecințele medicale durabile antrenate de aceasta schimbă rolul și situația familială a bolnavului, îi afectează substanțial capacitatea de a obține cîștigul necesar întreținerii sale sau a familiei sale și îi limitează în mod sever posibilitățile de deplasare și de realizare a contactelor interumane. Familia bolnavului trebuie să se adapteze la schimbările în capacitatea de muncă și de autoîngrijire a bolnavului, schimbîndu-și rolul față de acesta. În scopul reducerii la maximum posibil a efectului perturbator exercitat asupra celorlalți membri ai familiei, externarea bolnavului se va face, pe cît posbil, numai după cîștigarea unei capacități de autoîngrijire și deplasare. Adeseori este dificil, odată ce familia a preluat și efectuat pentru bolnav activități pe care acesta ar trebui să le facă singur, să se revină la situația corectă. În acest sens, mulți bolnavi refuză să învețe și să execute activități de autoîngrijire mai dificile pentru că o persoană apropiată lor (soția, soțul sau mama) le-a executat cu devotament.

Trebuie depuse eforturi pentru a se evita izolarea bolnavului și claustrarea sa în casă. Activitatea în aer liber, antrenarea în activități de grup cît și în sporturi adecvate, vizionarea de spectacole sau întîlniri sportive trebuie în permanență încurajate. Trebuie evitată petrecerea întregii zile în fața aparatului de radio sau a televizorului care, chiar dacă are valoare culturală sau educațională, nu poate înlocui dialogul social, schimbul în dublu sens de informații, sentimente, solicitări indispensabile echilibrului fizic și psihic al oricărei persoane. În acest sens, încadrarea într-o formă de activitate retribuită, adecvată posibilităților reziduale ale bolnavului, se poate dovedi favorabilă, pe plan fizic și psihic, fără a se mai aminti aspectul economic, deosebit de important atît pentru bolnav cît și pentru societate.

Încă o dată trebuie subliniat faptul că încadrarea în activități retribuite este rezultatul interacțiunii unor factori multipli care țin nu numai de bolnav, ci și de grupul social, de necesitățile în forța de muncă și servicii ale societății, de nivelul cultural și educațional al membrilor societății. Acolo, unde nu se poate presta o activitate retribuită, bolnavul trebuie să desfășoare orice altă formă de activitate capabilă să-i stîrnească interesul și să-i solicite posibilitățile fizice și psihice.

REEDUCAREA, PROFILAXIA ȘI RECUPERAREA ÎN DISCOPATIILE VERTEBRALE

C. ARSENI ȘI M. STANCIU

Hernia de disc reprezintă istoria evolutivă a unei leziuni care începe printr-un proces de degenerare nucleară și se termină prin expulzia unor fragmente nucleare în canalul spinal. Factorul declanșant al acestui proces nu este însă cunoscut, dar elementele statistice și etiopatogenice tind să demonstreze importanța deosebită a doi factori : constituțional și de uzură discală. Dintre aceștia, factorul constituțional deține prioritatea și nu poate fi influențat în stadiul actual. Celălalt parametru determinant al herniei de disc : uzura mecanică reiese din electivitatea herniei de disc în două segmente ale rahisului — lombar și cervical. Discul intervertebral și, în special, cel lombar apare cel mai dezavantajos din punct de vedere mecanic din tot corpul omenesc. Unul din atributele principale ale omului — postura bipedă — implică un efort static și dinamic deosebit pentru pilonul de susținere a organismului, coloana vertebrală și, în special, rahisul lombar. Acest efort este suportat în condiții biomecanice neeconomice, reprezentate prin existența lordozei lombare, impusă, așa cum am văzut, de existența oblicității platformei sacrate. Lordoza lombară constituie, prin ea însăși, un *stress* mecanic pentru jumătatea posterioară a discurilor, și așa mai slabă anatomic decît jumătatea anterioară. O serie întreagă de atitudini aparținînd vieții cotidiene, muncii distracțiilor, odihnei, realizează paradoxal o suprasolicitare mecanică și nu o relaxare a lordozei lombare cu consecințe dezastruoase asupra integrității discale.

Cunoștințele actuale asupra biomecanicii coloanei lombare au făcut posibilă fundamentarea teoretică a unui plan de măsuri capabil să influențeze eficient acest al doilea parametru determinant al herniei de disc, postura. Concluziile sale sînt aplicabile, pe plan profilactic și pe plan terapeutic, în reeducarea bolnavilor de hernie de disc, ameliorați sau vindecați conservator sau chirurgical.

Micșorarea coeficientului de uzură a discurilor lombare se poate face prin eforturi îndreptate în două direcții: educația posturală (statică și dinamică) și dezvoltarea musculară.

EDUCAȚIA POSTURALĂ

Privește atît poziția în repaus a corpului omenesc, cît și cea din timpul activității de orice fel. Principiul de bază al educației posturale îl constituie adoptarea unei poziții în care coloana lombară să-și șteargă cît mai mult curbura lordotică (stresantă), apropiindu-se de o poziție verticală sau chiar cifotică (relaxantă). Greutatea educației posturale atît statice, cît și dinamice rezidă în dificultatea respectării, de către individul bolnav (mai puțin) sau de către individul sănătos (mai mult), a unor principii care contravin, în bună parte, unor reflexe posturale greșite, învățate încă din copilărie sau în contact cu societatea.

Educația posturii statice. Trebuie făcută atît pentru poziția ,,în picioare'', cît și pentru cea ,,așezat'' și ,,culcat''.

a) La *poziția în picioare*, recomandările principale pentru obținerea unei poziții nestresante a coloanei lombare sînt (după Williams):

— înclinarea ușoară a corpului în față, ca și cum ar trebui s-o ia la fugă;

— menținerea pieptului, ca partea cea mai anterioară a trunchiului;

— controlul abdomenului într-o încercare continuă de a apropia simfiza pubiană de apendicele xifoid;

— halucele să fie îndreptat înainte și greutatea corpului suportată, mai ales, de călcîie;

— în ansamblu, postura trebuie să fie aceea a unui individ care ar fi ridicat cu un cîrlig agățat la nivelul joncțiunii cervicodorsale;

— umerii să cadă natural, iar vertexul să fie partea cea mai înaltă a corpului. Atitudinea trebuie să fie ca cea a unuia care poartă o greutate pe vertex.

Aceste indicații vin, din păcate, în contradicție cu postura învățată sau adoptată instinctiv de majoritatea indivizilor — ,,atitudinea mîndră'': care accentuează lordoza lombară. Obiecția principală a celor care primesc instrucțiunile de mai sus este că postura recomandată dă impresia unei atitudini ,,cocoșate''. Acestora trebuie să li se explice, pentru a se obține cooperarea, că, în condițiile reducerii la minimum a lordozei lombare, balanța gravitațională tinde să reducă la minimum cifoza dorsală posterioară, umerii fiind mai drepți decît în orice altă postură. Foarte util este sfatul corectării frecvente de către individ a posturii sale în oglindă, nepermițînd spatelui să fie tras înapoi și abdomenului să protruzioneze.

b) În *poziție așezat,* lordoza lombară este exagerată sau menținută dacă nivelul articulației genunchilor este inferior sau același cu cel al articulațiilor coxofemurale. Numai ridicarea nivelului articulațiilor genunchilor deasupra celui al articulațiilor coxofemurale permite reducerea lordozei lombare. Majoritatea scaunelor actuale nu permit această poziție și pe, cît este posibil, trebuie evitate și înlocuite. Dacă aceasta nu este posibil, o bună relaxare lombară prin ștergerea lordozei se poate obține punînd un picior peste celălalt.

c) În *poziție culcat.* Patul trebuie să fie moderat de tare, pentru a nu permite adoptarea unor atitudini vicioase. Somnul în decubit ventral este deosebit de nociv pentru coloana lombară la nivelul căreia determină o hiperlordoză. Cea mai bună poziție pentru somn este în decubit dorsal, cu genunchi ușori flectați. Această flexie se poate obține prin introducerea unui rulou sau saltea în regiunea corespunzătoare. Acest rulou mai prezintă avantajul că dacă bolnavul se întoarce în somn este involuntar silit să-și flecteze genunchii, obținîndu-se, de asemenea, o ștergere a lordozei lombare.

Educația posturală dinamică. Ca principiu general trebuie reținut faptul că cea mai nocivă postură în activitate este reprezentată de flexia ventrală a coloanei lombare cu genunchii extinși. O serie întreagă de activități atît casnice, cît și profesionale implică însă această mișcare. Acasă, înălțimea uzuală a chiuvetelor, meselor de menaj, băilor, este prea mică, determinînd o astfel de aplecare a corpului în față. Armstrong denumește, pe drept cuvînt, spălatul o „postură traumatică".

În măsura posibilităților se recomandă mutarea chiuvetelor, meselor de lucru, sertarelor la un nivel superior. Dificultatea aparentă de a lucra în poziție dreaptă cu mîinile ridicate ține mai mult de obișnuința creată anterior decît de un efort suplimentar și nu constituie o problemă odată devenită reflex. Din păcate, aceste transformări nu sînt de cele mai multe ori posibile și, în aceste cazuri, se recomandă pentru activitățile casnice poziția așezat, pe scaune convenabile.

Aplecarea în față, pentru acest scop, nu trebuie să se facă cu genunchii extinși, ci trebuie precedată de flexia acestora. În cazul ridicării unei greutăți, aceasta trebuie să se facă cu genunchii semiflectați, greutatea fiind ținută la nivelul bazinului și nu la nivelul toracelui. În cazul purtării unei greutăți, aceasta se va face totdeauna pe spate, și nu prin fața corpului. Dealtfel, abaterile de la aceste reguli produc accidentele cele mai frecvente de tip lumbago atît la domiciliu, cît și la locul de muncă.

Trebuie, dealtfel, amintit că eficiența locomotorie maximă, adică executarea unor mișcări precise, adecvate, în condiții de efort minim, are drept condiție prealabilă o postură spinală bună, realizînd un suport stabil și sigur pentru efectorii mecanici.

Urmărirea indivizilor cu randament mare atît în muncă, cît și în sport, a dovedit că unul din elementele de bază ale performanțelor motorii ale acestora este adoptarea unei posturi spinale optime.

În ceea ce privește timpul liber, acesta comportă, de asemenea, posturi neadecvate care trebuie corectate. Anumite sporturi (aruncări, călărie, pescuit, înotul în special în stil bras, tenisul) trebuie proscrise, ele implicînd o hiperlordoză lombară. Portul pantofilor cu toc înalt este o cauză a exagerării lordozei lombare și trebuie, în general, evitat sau completat cu o educație posturală minuțioasă. Conducerea automobilului trebuie făcută cu scaunul cît mai apropiat de comenzi, astfel încît genunchii să fie situați mai sus decît articulațiile coxofemurale, lucru care se inversează la cei care conduc departe de volan. O înclinație spre spate a scaunului cu 15—20° este favorabilă coloanei lombare (după Münchinger, această înclinație trebuie să fie de 20—30°). Semnificativ pentru nocivitatea poziției adoptate curent la volan de conducătorii auto este faptul că, în statistica noastră, printre primele trei profesiuni generatoare de discopatii este cea de șofer, întrecînd cu mult procentual alte meserii, care necesită eforturi fizice mult mai importante.

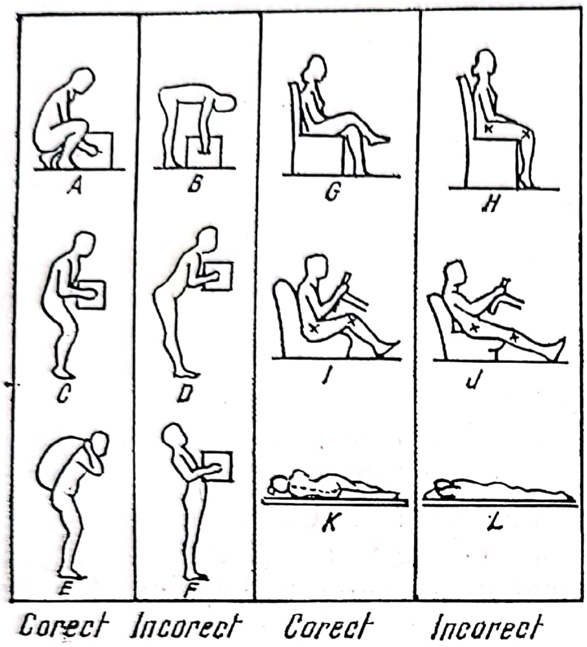


Fig. 139 — Programul de exerciții de gimnastică (după Williams).

Dacă toate aceste indicații posturale sînt, cel puțin la ora actuală, greu de introdus în educația de bază a oricărui individ (lipsa de specialiști, lipsa unui program unitar și mai ales lipsa unui larg curent de opinie împotriva deformărilor posturale impuse de educația existentă), ele trebuie bine imprimate oricărui bolnav de hernie de disc, fie el operat sau tratat conservator.

Este de dorit, așa cum se face în alte țări, tipărirea unor tabele sugestive cu pozițiile corecte și incorecte în activitățile cele mai obișnuite și a unei liste de principii posturale majore (10—12) a căror urmărire nu trebuie să părăsească mintea bolnavului nici un minut în 24 de ore (fig. 139).

DEZVOLTAREA MUSCULARĂ

Se realizează printr-un program de gimnastică medicală, a cărei importanță a crescut considerabil în ultimii ani, consecutiv dezvoltării noilor concepții ale biomecanicii spinale. Acest program se adresează la două grupe musculare principale : flexorii spinali (musculatura abdominală) și extensorii spinali (musculatura paravertebrală). Scopul urmărit este invers pentru aceste două grupe musculare : întărirea musculaturii abdominale și extensia pasivă a musculaturii paravertebrale. În activitatea cotidiană există tendința realizării unui dezechilibru în balanța flexori-extensori : majoritatea mișcărilor și posturilor adoptate tind să întărească și să dezvolte extensorii, slăbind, prin neutralizare, flexorii.

Consecința cea mai importantă a acestui dezechilibru este favorizarea unei hiperlordoze lombare, cu consecințele sale.

Programele de gimnastică medicală urmăresc restabilirea echilibrului între aceste două grupe musculare, cu consecințe favorabile asupra biomecanicii lombare manifestate în trei direcții :

a) *Întărirea „scheletului“ muscular.* Așa cum am văzut, în suportarea sarcinilor dinamice și statice coloanei corpurilor și discurilor îi revine participarea cea mai importantă, micile articulații contribuind numai în proporție de 20% la preluarea acestor sarcini. Dezvoltarea musculaturii abdominale favorizează transferul unei părți importante (35—40%) din solicitările mecanice asupra scheletului muscular descris de Bartelink (1957).

b) *Stabilizarea coloanei vertebrale.* Musculatura realizează un adevărat „corset“ la nivelul coloanei lombare : posterior-erectorii spinali, anterior-psoasul. O dezvoltare musculară adecvată face acest corset efectiv, realizînd o stabilizare a coloanei lombare cu rol evident în ușurarea preluării sarcinilor statico-dinamice.

c) *Controlul muscular* adecvat al mișcărilor coloanei care reprezintă elementul mobil, pasiv, al mișcărilor corpului, elementul activ fiind reprezentat de grupările musculare sus-menționate.

Există numeroase sisteme de exerciții musculare îndreptate către atingerea acestor scopuri. În mare, însă, se pot împărți în două mari grupe : exerciții izometrice și izotonice.

1. Gimnastica izometrică realizează contracția maximală a unui grup muscular, fără nici o mișcare articulară (contra unei rezistențe). Cataboliții care se formează local în timpul contracției acționează ca stimuli hipertrofici asupra fibrei musculare. Avantajele acestei metode constau din posibilitatea acționării selective asupra unei grupe musculare anumite, dozarea exercițiului după exigențele individuale, solicitarea circulatorie practic nulă. Din această cauză, exercițiile izometrice sînt recomandabile în special indivizilor purtători de leziuni cardiovasculare.

După Hettinger, un grup muscular se hipertrofiază dacă este folosit cu 40—50% din forța sa maximală (activitățile cotidiene nu utilizează decît 20—30% din această forță, fiind fără efect asupra volumului muscular). Durata unui exercițiu izometric trebuie să fie de 3—6 secunde pentru o grupă musculară. Randamentul gimnasticii izometrice este mai mare între lunile mai și octombrie decît între lunile noiembrie și februarie (Hettinger). Diferența se explică, probabil, printr-un aport crescut de vitamine și o iradiere ultravioletă mai intensă. Rezultatele cele mai bune se obțin între 20 și 30 de ani, la bărbați mai mult decît la femei.

2. Gimnastica izotonă (dinamică) se bazează pe contracția musculară izotonă, care în fizică se exprimă prin produsul dintre forță și deplasare. Calitățile necesare unor astfel de exerciții sînt : simplitate, flexibilitate (să permită o anumită gradare, putînd fi executate de oricine și la orice vîrstă), progresivitate (să poată fi adaptate unei dezvoltări musculare treptate), să nu ceară o anumită aparatură, să nu necesite mult timp (condiție principală și cauza cea mai frecventă de omitere a exercițiilor de către bolnavi).

Condiția esențială a obținerii unor rezultate bune este regularitatea. Practic, aceste exerciții trebuie executate toată viața, indiferent dacă este vorba de un individ sănătos sau de un discopat. Spre deosebire de gimnastica izometrică, aceste exerciţii implică un efort cardiovascular, fapt de care trebuie ţinut seama în momentul prescrierii.

Există nenumărate procedee şi combinaţii de exerciţii folosite la ora actuală. Unul din cele mai eficiente este programul de 6 exerciţii descris de Williams, urmărind, aşa cum am arătat la început, dezvoltarea musculaturii abdominale şi întinderea pasivă (cu relaxarea musculară) a extensorilor spinali şi tensorului fasciei lata (factorul determinant al înclinării platformei sacrate şi, deci, al lordoze lombare). Redăm, pe scurt, principiul acestor exerciţii (fig. 140).

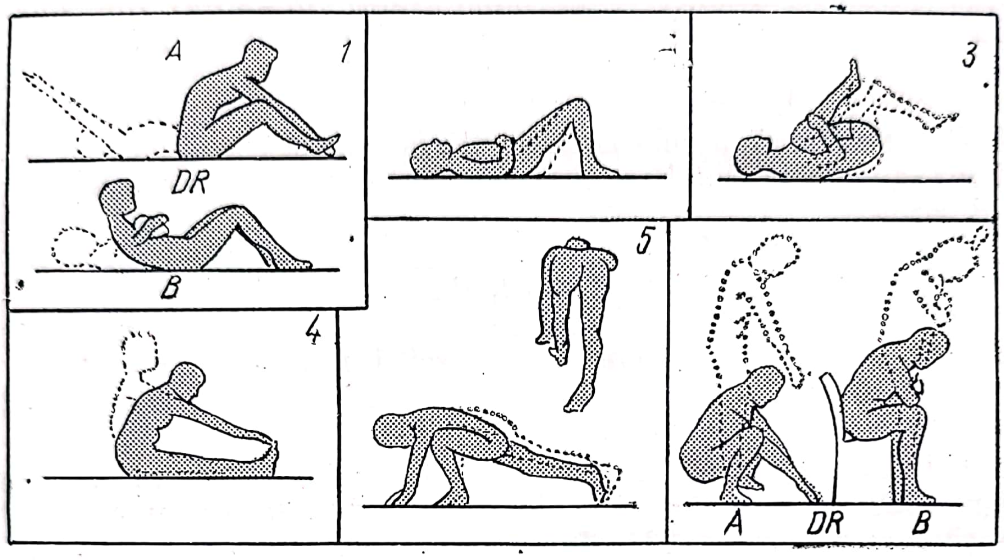


Fig. 140 — Schema practică a educaţiei posturale (după Williams).

Exerciţiul 1 : din poziţia întins în decubit dorsal, cu genunchii semiflectaţi, ridicarea trunchiului la 90°. Mîinile pot fi întinse sau încrucişate la piept. Picioarele nu trebuie extinse nici un moment în timpul executării exerciţiului. Pentru uşurare poate fi permisă, la început, fixarea labelor picioarelor.

Exerciţiul 2 : urmăreşte dezvoltarea muşchilor gluteali, în special a muşchiului *gluteus maximus*. În decubit dorsal, cu genunchii flectaţi, mîinile pe abdomen, se roteşte bazinul înainte prin contracţia fesierilor. Coloana trebuie să rămînă în permanenţă lipită de sol.

Exerciţiul 3: urmăreşte întinderea pasivă a erectorilor spinali şi tensorului fasciei lata. În decubit dorsal, cu coapsele ridicate la 90° şi mîinile îmbrăţişînd genunchii în tot timpul exerciţiului. Genunchii trebuie să tindă a fi aduşi la nivelul axilelor. Capul trebuie să rămînă lipit de sol. O ridicare mai accentuată a genunchilor (la nivelul umerilor) nu este indicată, deoarece necesită mai mult o flexie cervicodorsală decît lombară.

Exerciţiul 4: în poziţie aşezat pe sol, cu membrele inferioare extinse, se flectează trunchiul în faţă pentru a atinge cu mîinile vîrful degetelor de la picioare.

Exerciţiul 5 : urmăreşte relaxarea tensorului fasciei lata. În poziţia „pe vine", cu capul aplecat şi palmele sprijinite pe sol, se extinde unul din membrele inferioare, executîndu-se apoi o fandare, o flexie a genunchiului îndoit sub corp; se repetă exerciţiul, alternînd membrele inferioare.

Exerciţiul 6 : din poziţia în picioare, cu capul aplecat, picioarele depărtate şi mîinile întinse oblic în faţă şi în jos, se flectează genunchii maxim, mîinile fiind puse pe sol (printre picioare). Călcîiele nu trebuie ridicate de pe sol în timpul exerciţiului.

Armstrong (1951) preconizează un cuplu de două exerciţii :

Exerciţiul 1 : în decubit dorsal, cu braţele întinse deasupra capului, bolnavul îşi ridică picioarele extinse la 30 cm de sol, le menţine numărînd pînă la trei şi apoi le coboară progresiv. Pe măsura dezvoltării musculaturii abdominale pot fi adăugate greutăţi la extremitatea distală a membrelor inferioare, greutăţi ce pot merge pînă la 5 — 7 kg.

Exerciţiul 2 : în decubit ventral se face o extensie bruscă a capului şi membrelor inferioare extinse, corpul rămînînd sprijinit pe abdomen. Această poziţie este menţinută numărîndu-se pînă la 6, apoi se revine încet.

Aceste exerciţii, sînt, însă, destul de criticate. În timpul exerciţiului 1 se produce o contracţie puternică a muşchiului iliopsoas, în timp ce coloana lombară este în extensie, poziţie în care iliopsoasul acţionează ca un extensor al coloanei şi nu ca un flexor. În ceea ce priveşte exerciţiul 2, acesta tinde să dezvolte tocmai grupa musculară nocivă (erectorii spinali), realizînd, în acelaşi timp, una din mişcările interzise oricărui discopat : flexia dorsală a coloanei.

În programele de gimnastică medicală mai sînt incluse, uneori, mişcările complexe descrise de Kabat (care pleacă de la premisa respectării schemei motorii a cortexului bazată pe grupe musculare şi nu pe muşchi izolaţi), mişcările de reptaţie ale lui Klapp (care permit acţiunea dorită pe orice segment al coloanei vertebrale), exerciţiile lui von Niederhöffer etc.

Spre deosebire de educaţia posturală, programele de gimnastică medicală prezintă un dublu avantaj : pot fi iniţiate pe o scară largă şi în mod organizat la nivelul grădiniţelor şi şcolilor şi nu contravin unui mod greşit de educaţie şi reflexelor formate prealabil, aşa cum este cazul posturii. Există, bineînţeles, o deosebire cantitativă şi calitativă în aplicarea exerciţiilor la indivizii sănătoşi şi la bolnavii cu hernie de disc. În timp ce la cei dintîi, executarea exerciţiilor se poate face integral, urmărind doar principiul gradării progresive a intensităţii, la bolnavii cu hernie de disc, exerciţiile trebuie incluse numai în anumite faze evolutive ale bolii şi nu de la început integral, procesele făcîndu-se în funcţie de evoluţia satisfăcătoare a simptomatologiei.

La debutul episodului acut, durerea la mobilizare împiedică şi contraindică orice exerciţiu muscular. Singurele exerciţii permise şi chiar indicate momentan sînt mişcările respiratorii profunde de scurtă durată, repetate de mai multe ori pe zi, constituind aşa-numita „gimnastică metabolică" a lui Kohlrausch. După primele 24 sau 48 de ore de imobilizare se pot începe primele exerciţii care nu necesită părăsirea patului (deci preconizarea unei mobilizări foarte precoce) : se începe executarea exerciţiului 3 al lui Williams; după alte 24 de ore, exerciţiul 2. Dacă aceste exerciţii sînt executate fără dureri, se începe executarea exerciţiului 1 (uşurat prin introducerea unei perne sub umeri şi cap). Acest exerciţiu este la început dureros şi necesită asistenţa unei persoane care prinde mîinile bolnavului, ajutîndu-l în momentul flexiei. După Williams, menţinerea sau exacerbarea în 24 de ore a durerilor în timpul executării acestui exerciţiu ar indica exteriorizarea herniei, exerciţiul avînd astfel, şi o valoare diagnostică.

În timpul executării exerciţiilor, dacă s-a aplicat tracţiunea, aceasta este întreruptă. Numărul exerciţiilor trebuie să crească progresiv. După dispariția durerilor, se trece progresiv la programul complet al exercițiilor, exercițiul 4 fiind ultimul introdus. În timpul acestor exerciții, lombostatul trebuie îndepărtat, timpul de purtare zilnică a acestuia diminuînd pe măsura progreselor în executarea exercițiilor.

Unii autori preconizează executarea exercițiilor în apă la o temperatură indiferentă (33 — 36°), arătînd că mișcările sînt mai ușoare în apă și facilitate de efectul decontractant al apei calde. De obicei, însă executarea exercițiilor compuse pentru sol este dificilă în apă, fapt care a dus la compunerea unor exerciții și tehnici speciale (Krafft).

La bolnavii operați și la cei tratați conservator se va insista, alături de regularitatea necesară în îndeplinirea exercițiilor, asupra greșelilor posturale, care le sînt interzise, precum și asupra evitării eforturilor fizice implicînd mai ales o flexie a coloanei. O revenire la activitatea fizică normală nu are loc înainte de 2 ani și, în cazul celor cu profesiuni grele, trebuie indicată schimbarea locului de muncă.

O sarcină importantă a gimnasticii medicale este tratarea tulburărilor posturale (scolioze) și a contracturilor reziduale. Contribuind la echilibrul grupelor musculare, ca și la mobilizarea articulațiilor mici intervertebrale, precum și la diminuarea proceselor congestive prin activare circulatorie, gimnastica medicală este un corolar prețios în atingerea acestor obiective.

În ceea ce privește contractura, un adjuvant al gimnasticii medicale, mult folosit astăzi, este masajul. Tehnicilor clasice (efleuraj, tapotare, fricțiuni, mișcări circulare etc.), care acționează mai ales prin detentă reflexă și stimulare circulatorie, li s-au adăugat procedee diverse, dintre care cele mai cunoscute sînt :

a) masajul profund Cyriax — mișcări du-te-vino executate cu 2 degete deplasînd tegumentele pe planul profund, în direcție perpendiculară față de fibrele musculare ;

b) masajul cordoanelor musculare (*Muskelschlingen*) al lui Gierlich ;

c) masajul manipulator Terrier ;

d) în sfîrșit, masajele moderne, de ,,țesut conjunctiv'', bazate pe reflexoterapie selectivă, declanșată prin manevre la suprafața pielii. Principiul acestor masaje se bazează pe lucrările lui Head și Mackenzie asupra zonelor hiperalgezice ale tegumentelor și musculaturii și asupra reflexelor viscerocutanate. Kohlrausch a demonstrat, ulterior, existența unui reflex invers cutivisceral.

Cele mai cunoscute tehnici de masaj conjunctiv aparțin lui Teirich-Leube și doamnei Dicke. Pe o linie fiziologică asemănătoare se înscriu masajele periostice (Volger) și masajul ,,punctelor nervoase'' (*Nervenpunktmassage*) al lui Cornelius.

Este, însă, o greșeală tendința actuală de a se prescrie de la început un masaj conjunctiv, ca fiind mai modern. Indicațiile sale nu se suprapun peste cele ale masajului clasic, care este mai indicat în fazele de remisiune (subacute) ale puseului dureros. Eficiența masajului poate fi sporită prin combinarea cu unele procedee ale hidroterapiei (jet de apă-masaj).

RECUPERAREA ÎN HERNIILE DE DISC OPERATE

Recuperarea postoperatorie în herniile de disc se împarte în trei stadii :

— stadiul I, constituit din prima săptămînă după operație ;

— stadiul al II-lea, constituit din următoarele 2 săptămîni, adică atîta timp cît operatul rămîne încă în pat ;

— stadiul al III-lea, în timpul cît bolnavul poate părăsi patul, dar nu și spitalul.

Scopul tratamentului funcțional este :

— să combată efectele traumatismului operator și să diminueze durerea ;

— să prevină și să combată complicațiile postoperatorii (pleuro-pulmonare, cardio-vasculare, digestive, urinare, nervoase și altele) ;

— să stimuleze procesele de vindecare a plăgii și a sechelelor ; să lichideze deficitul motor și trofic anterior ;

— să combată efectele tardive ale operației, ca de exemplu : atrofiile musculare sau miozitele, escarele, pozițiile sau atitudinile defectuoase ;

— să tonifice întregul organism, să stimuleze funcțiile mari și să recupereze pe bolnav în vederea însănătoșirii lui depline și pentru reluarea activității profesionale ;

— să combată fenomenele de inhibiție psihică determinate de suferințele anterioare, de șocul operator și de starea organică postoperatorie (boala postoperatorie).

Principiile metodice care trebuie respectate sînt următoarele :

1. Tratamentul funcțional să înceapă cît mai precoce, dar și cît mai prudent, cu respectarea contraindicațiilor.

2. Individualizarea tratamentului, în raport cu particularitățile și nevoile bolnavului, cu evoluția stării generale și locale. Dozarea efortului în raport cu puterile bolnavului ; evitarea efortului intens de lungă durată, evitarea oboselii.

3. Progresivitatea în tratament și creșterea treptată în forță, amplitudine, complexitate și durată a exercițiilor. Asocierea rațională a tratamentelor din care să reiasă mărirea eficacității lor terapeutice.

4. Tratarea diferitelor deficite neurologice ca tulburările motorii, trofice etc.

5. Colaborarea continuă cu medicul, în ceea ce privește indicațiile și supravegherea tratamentului.

6. Pregătirea bolnavului pentru necesitățile vieții și activității profesionale.

7. Recomandări pentru continuarea tratamentului funcțional și după părăsirea spitalului.

Descrierea tratamentului funcțional :

În prima fază se aplică progresiv exercițiile fizice, în raport cu starea generală.

În această fază se fac exerciții de respirație, masaj al membrelor, fie inferioare, fie superioare (depinzînd de localizarea herniei). Masajul se poate aplica în scop de calmare și de relaxare a musculaturii și pentru combaterea tulburărilor circulatorii periferice, mai ales la membrele inferioare.

De asemenea, sînt folosite mișcările pasive și mișcările active ajutate. Mișcările active care ar influența locul operat sînt evitate pînă la vindecarea plăgii.

Poziția bolnavului este de obicei, în decubit dorsal ; bolnavul este întors pasiv în decubit lateral drept sau stîng, și în decubit ventral, tot la 4 ore, după dorința lui, pentru a se găsi o poziție mai convenabilă și după cum acesta suportă schimbarea.

Durata, amplitudinea, intensitatea și ritmul exercițiilor fizice sînt foarte reduse, pentru că bolnavul obosește repede.

În a doua fază se fac exerciții de ridicare în poziție șezîndă cu sprijin, la început pasiv și apoi treptat, activ ajutat, și apoi se ridică singur. Bolnavul stă cîteva minute ridicat și apoi este culcat din nou. Ridicarea se repetă de mai multe ori pe zi. În această perioadă se repetă exercițiile din primul stadiu ; în plus se fac mișcări active libere și cu rezistență (cu fețe, saci de nisip, măciuci etc.). Mișcările pasive se reduc și nu se fac decît cînd este nevoie. Ritmul, amplitudinea, intensitatea mișcărilor și timpul de lucru se măresc treptat.

Pozițiile în care se fac exercițiile sînt alese de bolnav, fie în decubit dorsal, ventral, lateral, fie șezînd cu și fără sprijin.

În faza a treia, bolnavul începe să meargă, fiind ajutat, fie de o persoană, fie că se sprijină de pat.

Mai întîi, bolnavul va fi învățat să stea cu corpul într-o poziție corectă, la început cu baza de susținere mărită și sprijinit, apoi treptat fără sprijin și cu micșorarea bazei de susținere. După ce a realizat aceasta, începe să se deplaseze cu grijă și să execute cîteva mișcări de trecere a centrului de greutate de pe un picior pe celălalt și treptat, în timp, să facă un complex de mișcări, evitînd pe cele care ar influența în rău coloana vertebrală. În acest complex intră și mersul cu redresarea corpului și echilibrului ; de altfel, nu sînt neglijate exercițiile respiratorii, punînd accent pe respirație, ori de cîte ori se simte nevoia.

Se vor face exerciții pentru tonificarea musculaturii deficiente, de recuperare funcțională a deficitelor motorii, de adaptare la condițiile vieții normale.

Dacă bolnavul nu părăsește spitalul, atunci începe să coboare și să urce trepte ; vine chiar la sala de gimnastică, unde i se recomandă un program individualizat. Va face exerciții din ce în ce mai complicate, chiar îngreunate treptat cu diferite obiecte (bastoane, măciuci, mingi de diferite dimensiuni și greutăți, extensoare etc.).

Cînd pacientul pleacă din spital, va fi lămurit de eficacitatea gimnasticii medicale și va fi sfătuit să continue mișcările și acasă, după un program indicat de noi, în raport cu starea generală și posibilitățile de execuție.

Tratamentul postoperator astfel aplicat a dus la scurtarea timpului de spitalizare, pe de o parte, și la o scurtare a convalescenței, pe de altă parte, iar sechelele tardive au fost reduse la jumătate față de cei ce nu au făcut acest tratament. Explicațiile asupra acestei metode au fost date atunci cînd am arătat scopul tratamentului funcțional, dar noi mai atragem, în plus, atenția asupra faptului că mobilizarea rațională a bolnavului face să dispară procesul congestiv la nivelul operației și contractura musculară reflexă. Se știe că durerile sînt date, în afară de hernia de disc, și de procesul congestiv. Prin operație se elimină factorul compresiv — hernia de disc—, dar procesul congestiv rămîne sau chiar se accentuează după operație, deci numai acest tratament funcțional rațional elimină procesele congestive locale. Imobilizarea prea îndelungată a regiunii operate duce la o stază venoasă la locul operației prin care procesul congestiv este mărit ; în plus, avem un proces de miozită și o redoare musculară, procese care accentuează durerea. La rîndul său, durerea dă o contractură musculară ; există, deci, un cerc vicios ; or, tratamentul funcțional face să dispară contractura și procesul congestiv, prin urmare suprimă acest cerc vicios și, în consecință, durerea va diminua sau va dispărea.

RECUPERAREA BOLNAVILOR CU SCLEROZĂ ÎN PLĂCI

I. TUDOR

În această direcție concluziile lucrării lui Nahon și Piéra (1976) pot servi de motto: „Recuperarea în scleroza în plăci, nu trebuie considerată ca o luptă de ariegardă, pierdută dinainte, ci ca o activitate terapeutică bazată pe vigilență și capabilă să scadă dificultățile mersului, să reducă spasticitatea și să limiteze efectele ataxiei... Dacă reeducarea nu influențează propiu-zis evoluția bolii, ea este întotdeauna capabilă să evite efectele secundare“.

Evoluția inexorabilă și adeseori rapidă a bolnavilor lipsiți de măsurile de recuperare către diformitățile și redorile articulare, producerea de escare multiple și profunde, afectarea renală prin tulburările de micțiune și infecția ascendentă impune aplicarea cît mai precoce, sistematică și repetată a sistemului de internare în centre de recuperare neurologică.

Întrucît este posibil ca exercițiile fizice, mai ales intense, să declanșeze puseele evolutive, programul de recuperare trebuie asociat celorlalte măsuri terapeutice medicale. În măsura în care fiecare spital de neurologie își va organiza propriul nucleu de recuperare, aplicarea concomitentă a mijloacelor de tratament medical și de recuperare va putea trece de la stadiul de deziderat la cel de realitate. Activitatea de recuperare nu se aplică decît în cazurile în care necesitățile o impun, adică odată cu apariția dificultății la mers, a tulburărilor de micțiune și a contracturilor musculare cu risc de reacții tendinoase și poziții vicioase.

Tratamentul recuperator trebuie ordonat și condus de un medic calificat, indiferent că el se face în spital sau este realizat de kinetoterapeut la domiciliul bolnavului.

Tulburările motorii îmbracă aspectul unei parapareze spastice, asimetrice, ce evoluează capricios, în pusee către stadiul grabatar de tetrapareză sau tetraplegie spastică. De la început trebuie precizată contraindicația oricărei mecanoterapii, a oricărui exercițiu fizic în forța sau contra unei rezistențe maxime. Ritmul exercițiilor trebuie să fie lent, blînd, efortul alternînd cu repausul.

Combaterea spasticității reprezintă adeseori unul din obiectivele esențiale. În scopul suprimării eventualelor influențe favorabile, se vor controla și combate activ orice infecție urinară, escară superficială, infecție cutanată banală (plagă, unghie încarnată etc.). Printre exercițiile kinesiterapeutice se practică:

1) Exerciții de relaxare musculară asociate cu respirația.

2) Căutarea pozițiilor favorabile de relaxare a antagoniștilor după tehnicile Bobath.

3) Facilitatea contracției voluntare prin alternarea succesivă a contracției antagoniștilor spastici și a agoniștilor.

4) Ședințe de postură, cu întinderea progresivă completă de o manieră opusă schemei spastice. La efectele exercițiilor musculare se poate adăuga aportul medicației decontracturante, a termoterapiei (mai ales hidroterapie) și, pentru cazurile cu spasticitate imposibil de învins, a infiltrațiilor alcoolice a punctelor motorii musculare sau chiar a nervilor sau rădăcinilor nervoase.

Tulburările cerebeloase au un rol esențial în invalidarea bolnavului. Un complex întreg de exerciții cuprinzînd exerciții la sol cu decubit dorsal sau în patru labe, în poziție șezîndă ca și în ortostatism, au ca scop ameliorarea tulburărilor de mers și menținerea pe o durată cît mai mare a deplasării verticale independente a bolnavului. La sol, bolnavul va executa mișcări active și pasive variabile, mișcări de rotație la nivelul centurilor, mersul în patru labe. În poziție șezîndă se va exersa echilibrul, atingerea unor ținte cu fiecare din cele patru membre, iar în ortostatism bolnavul va controla atitudinea în fața oglinzii, schimbînd greutatea pe cele două membre și efectuînd oscilații anteroposterioare și laterale ale bazinului. Exercițiile de mers, inițial între paralele și apoi cu sprijin în cîrje și bastoane, ocupă o bună parte din timpul afectat kinetoterapiei active. Exersarea mersului între linii paralele trasate pe sol, sau pe amprente dispuse regulat nu poate lipsi niciodată. Corectarea pozițiilor cu ajutorul vederii, cu utilizarea oglinzilor ameliorează mersul în cazul prezenței tulburărilor de sensibilitate.

Toate aceste programe de activitate pot fi efectuate fără o dotare specială, astfel încît ele pot fi realizate oriunde există preocupare și pasiune de muncă.

Pentru unii bolnavi în scopul reluării sau menținerii mersului se pot dovedi utile unele aparate ortopedice precum ghete ortopedice cu tije de menținere a piciorului în unghi drept față de gambă, de mici dispozitive care ridică vîrful piciorului sau de atele cruro-gambiene cu dispozitiv de blocare a genunchiului în extensie. În cazurile în care mersul a devenit imposibil, utilizarea unui fotoliu rulant poate să mai ofere o autonomie limitată. Alegerea trebuie să se oprească asupra fotoliilor ușoare, cu gabarit mai redus, care oferă avantajele maniabilității și funcționalității. Utilizarea prelungită a fotoliilor rulante impune luarea precauțiilor pentru prevenirea escarelor.

Poziționarea corectă a membrelor, mobilizarea pasivă a tuturor articulațiilor, menținerea unor posturi contrare celor realizate de hipertonie reprezintă mijloacele simple dar neglijate cel mai adesea prin care se limitează sau împiedică apariția pozițiilor vicioase și a retracțiilor invalidante.

Tulburările de micțiune prezente din stadiul III al bolii sînt jenante pentru bolnav și anturaj și dau mult de lucru personalului medical. Ele au fost analizate într-un capitol dezvoltat separat. Tranzitul intestinal este de regulă mult întîrziat, datorită atît insuficienței mușchilor abdominali cît și sedentarismului. Adeseori survin debacluri intestinale declanșate de abuzul de laxative. Pentru combaterea acestor tulburări o grijă deosebită se va acorda regimului alimentar, cu aport de substanțe pectinice și celulozice cît și respectării orarului de scaun, eventual cu declanșarea reflexului de defecație printr-un supozitor.

Tulburările senzitive, vestibulare, oculare, nu sînt decît indirect și în mică măsură influențate de programul de kinetoterapie. Din contra, tulburările psihice reactive, mai ales de tipul depresiv, pot diminua în cazurile în care abordarea bolnavilor se face cu blîndețe, căldură, calm și răbdare.

În stadiul grabator al bolii lupta contra escarelor și prevenirea pozițiilor vicioase domină tabloul îngrijirilor curente.

RECUPERAREA MEDICALĂ A BOLNAVILOR EPILEPTICI

I. TUDOR

Epilepsia pune probleme deosebite în activitatea de expertiză medicală și recuperare, întrucît pierderea capacității de muncă survine la o proporție importantă a bolnavilor epileptici, și, mai ales, la o vîrstă tînără, ceea ce face ca incidența și durata invalidității în această boală să fie foarte mari. Din datele noastre (Scripcaru și Tudor, 1974), rezultă că în anul 1972, vîrsta medie a epilepticilor cu incapacitate de muncă a fost de 36,2 ani, deci în plină perioadă activă, ceea ce are importante consecințe socio-economice atît pentru bolnav și familia sa, cît și pentru societate. În plus, dacă bolile neurologice reprezintă la noi 6,4% din cazurile de invaliditate generală, epilepsia reprezintă 23,5% dintre invaliditățile de cauză neurologică. Cît privește aprecierea indicelui de gravitate al invalidității, 60,6% au fost încadrați în gradele I și II deci, considerați ca incapabili de orice forme de muncă. Astfel de aspecte au impus atît ameliorarea măsurilor de diagnostic și tratament în epilepsie cît și perfecționarea activității de recuperare a bolnavilor cu crize epileptice.

Întrucît se manifestă adeseori o nejustificată atitudine de respingere de la încadrarea în muncă a bolnavilor epileptici, o activitate permanentă de educație și informare a publicului larg în scopul schimbării atitudinilor greșite față de bolnavul epileptic apare ca indispensabilă.

Conducerea corectă a tratamentului epileptic reprezintă premisa de bază a controlului crizelor și, implicit, a precizării modalităților pentru menținerea bolnavului în activitate, fie în domeniul în care lucra înainte de îmbolnăvire, fie într-o activitate adecvată noilor condiții.

Pentru reducerea incidenței și gravității invalidității prin epilepsie este necesar ca toți medicii să cunoască și să aplice consecvent criteriile și normele științifice de diagnostic, tratament și expertiză (Arseni, Stoica, Tudor, 1978). Avînd un diagnostic corect stabilit și un tratament corespunzător, principiul de bază de la care se pleacă în aprecierea capacității de muncă este acela că nu orice bolnav cu crize epileptice este un invalid. Este indicat ca, după luarea unor măsuri de precauție, epilepticul să fie menținut, pe cît posibil, în activitate, evitîndu-se scoaterea sa din circuitul profesional și izolarea de mediul social. Printr-o colaborare strînsă între medicul expert neurolog și medicul de întreprindere sau de circumscripție, cu antrenarea și a altor cadre profilate, se pot depista variantele optime în vederea menținerii sau reîncadrării în muncă a bolnavilor epileptici. În acest sens, se va aprecia potențialul funcțional restant al bolnavului în raport cu o serie de parametri (forma electroclinică de boală, eficacitatea tratamentului, prezența tulburărilor psihice etc.) și se vor indica acele profesiuni în care epilepticul poate depune o activitate cu un randament corespunzător. Ca și pentru alte categorii de îmbolnăviri, dar mai acut sub aspectul riscului potențial, problema încadrării în muncă a epilepticului este complexă, avînd un determinism multiplu, dependent atît de factorii care țin de bolnav (factori neurologici, intelectuali, vocaționali și motivaționali) și de mediul social, cît și de caracteristicile muncii respective. Particularitățile caracteriale ale epilepticilor au făcut ca aceștia să se dovedească a fi deosebit de corespunzători în unele ramuri industriale care implică mare meticulozitate în condițiile unei repetări stereotipe a procesului. În agricultură, silvicultură, domeniul cultural-artistic, bolnavii epileptici își pot valorifica pe deplin potențialul de muncă și creator. De la activitatea complet nesupravegheată medical și pînă la lucrul în ateliere protejate există o infinitate de forme intermediare de organizare a muncii acestor bolnavi.

Menținerea în activitatea productivă a epilepticului are o serie de efecte pozitive atît asupra bolnavului, sub aspectul menținerii unui tonus psihic ridicat și a unor relații sociale favorabile cît și asupra societății prin degrevarea sa de un important efort material, în condițiile în care bolnavii își cîștigă total sau parțial independența economică.

De mare valoare orientativă în selectarea tipurilor de activități adecvate fiecărui bolnav se dovedește a fi utilizarea așa-numitelor scări de risc permisibil. Există, în prezent, liste amănunțite cu activitățile care sînt interzise bolnavilor epileptici. Aceste interdicții pot fi categorice sau cu unele rezerve. Întrucît bolnavul epileptic nu dispune de toate datele necesare alegerii corecte a viitoarei profesiuni, acțiunea de orientare sau de reorientare profesională trebuie să fie realizată de colective calificate în acest sens, capabile să îndrume opțiunea în funcție atît de aptitudinile (fizice, psiho-intelectuale) și dorințele bolnavului cît și de nevoile actuale și de viitor ale societății în cadre de diferite profiluri.

Bolnavii epileptici posedă importante forțe de muncă și creatoare a căror corectă folosire este în interesul tuturor. Îmbunătățirea statutului real al bolnavilor epileptici, ameliorarea atitudinii publice față de această categorie de bolnavi, inclusiv diminuarea opoziției unor factori din conducerea întreprinderilor față de încadrarea lor în muncă, alături de aplicarea mijloacelor științifice de diagnostic și tratament, sînt condiții de natură să favorizeze recuperarea capacității de muncă a unei importante părți din această categorie de invalizi.

BIBLIOGRAFIE

Armstrong J. R. — J. Bone Jt. Surg., 1951, 33, 31.

Arseni C. — *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 1960, 4, 337 — 341.

Arseni C., Alexianu. D., Constantinovici, Al. Kassian, A., Stanciu, F. — *Viața medicală*, 1972, 19, 15, 701.

Arseni C., Oprescu I. — Traumatologia cranio-cerebrală, Ed. medicală, 1972.

Arseni C., Stanciu M. — Discopatiile vertebro-medulare, Ed. medicală, 1970.

Arseni C., Stoica, I., Tudor, I. — Crizele epileptice. Diagnostic, fiziopatologie și tratament, Ed. Scrisul Românesc, Craiova, 1978.

Arseni C. și colab. — Investigațiile paraclinice în afecțiunile sistemului nervos, Ed. medicală, 1968.

Bartelnik D. L. — *J. Bone Jt. Surg.*, 1957, 348, 718.

Bay E. — *Nervenartz.*, 1973, 44, 57 — 64.

Borș E., Blinn, K. A. — *A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1956, 78, 339 — 354.

Clark A. W. — Planning the rehabilitation unit Hospital, 1953, 27, 55 — 59.

Guttmann L. — Spinal Cord Juries, Blackwell Scientific Publ. Oxford, 1973.

Guttmann L. — *Whitteridge, Brain*, 1949, 70, 361 — 404.

Jennett B. — *Cl. Neurosurg.*, 1972, 19, 331.

Leavit L. A. — *South M. J.*, 1957, 50, 203 — 206.

Rusk H. A. — Rehabilitation Medicine ed. III, The C. U. Mosby Comp., Saint Louis, U.S.A., 1971.

Scripcaru E., Tudor I. — Expertiza medicală și recuperarea capacității de muncă a bolnavilor epileptici, A V-a Sesiune Științifică a Academiei de Științe Medicale, București, 1974, 67 — 68.

Sunderland S. — Nerves and nerve injuries, E. S. Livingstone, Ltd., Edinburgh and London, 1968.

Williams P. C. — The lombosacral spine, The Blakiston division, Ed. Mc Grow, N. Y., 1965.

Volumul V din TRATATUL DE NEUROLOGIE elaborat de un colectiv de specialişti sub coordonarea Prof. C. Arseni, membru corespondent al Academiei R.S.R., prezintă o sinteză a principalelor aspecte legate de tratamentul şi recuperarea în afecţiunile neurologice în care experienţa autorilor se îmbină armonios cu cele mai noi achiziţii realizate pe plan mondial.

În cele 18 capitole ale lucrării sînt abordate într-o concepţie medicală modernă următoarele elemente de ansamblu : clasificarea durerilor cranio-faciale, patologia neuromusculară, principii terapeutice în neurologie, probleme de terapie intensivă şi recuperare.

Tratînd o problematică foarte diversă, judicios selectată, ştiinţific argumentată şi cu multe elemente de originalitate, volumul oferă medicului practician o bază ştiinţifică de orientare în cercetarea şi practica neurologică.

~~2 Decr. 80/89~~

~~65~~

42 Decret 233/89